

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. E.O. Riecken

**Verhalten der
Plasmaprostaglandine und Plasmakatecholamine
im bronchialen Provokationstest
beim allergischen Asthma
sowie
protektive Wirkung von Clenbuterol
(Doppelblinduntersuchung)**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gertrud Schmachtenberger
aus Randersacker

1983





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546605_0022



Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. E. O. Riecken

Verhalten der Plasmaprostaglandine und Plasmakatecholamine
im bronchialen Provokationstest beim allergischen Asthma
sowie
protektive Wirkung von Clenbuterol
(Doppelblinduntersuchung)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gertrud Schmachtenberger
aus Randersacker

Referent: Prof. Dr. med. H. Lode

Korreferent: Prof. Dr. med. G. Kunkel

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 1. Febr. 1983

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	EINLEITUNG	5
1.1.	Historischer Abriß zur Entwicklung von Beta-2-Sympathomimetika	6
1.2.	Fragestellung	7
1.2.1.	Schutzwirkung von Clenbuterol im Provo- kationstest	7
1.2.2.	Verhalten von Prostaglandinen und Katecholaminen im Provokationstest	8
2.	MATERIAL UND METHODIK	9
2.1.	Patientenauswahl und Versuchsablauf	9
2.1.1.	Voraussetzungen	11
2.1.2.	Provokation	11
2.1.3.	Allergene	12
2.2.	Atemphysiologischer Teil	14
2.2.1.	Krankenstruktur	14
2.2.2.	Versuchsanordnung	16
2.2.2.1.	Applikationsform und Dosierung	17
2.2.3.	Methoden zur Messung der Atemmechanik	18
2.2.3.1.	Spirometrie	18
2.2.3.2.	Bodyplethysmographie	19
2.2.3.3.	Prüfparameter	20
2.2.3.4.	Kriterien für eine positive Provoka- tion	21
2.2.4.	Statistik	21
2.3.	Biochemischer Teil	23
2.3.1.	Probandenstruktur	23
2.3.2.	Versuchsanordnung	24
2.3.3.	Material und Methodik	25
2.3.3.1.	Radio-Immuno-Assay	26
2.3.3.2.	Enzym-Transfer-Assay	27
2.3.4.	Statistische Behandlung der Unter- suchungsergebnisse	28

	Seite
3. ERGEBNISSE	29
3.1. Atemphysiologischer Teil	29
3.1.1. Befunde des inhalativen Provokationstests	29
3.1.1.1. Ausgangsmessungen	29
3.1.1.2. Verlaufsmessungen nach Placebo	29
3.1.1.3. Verlaufsmessungen nach Clenbuterol	32
3.1.1.4. Vergleich der Verlaufsmessungen von Placebo und Clenbuterol	34
3.1.2. Verlauf der Kreislaufparameter	53
3.1.2.1. Herzfrequenz	53
3.1.2.2. Blutdruck	53
3.1.3. Allgemeinverträglichkeit und Nebenwir- kungen	60
3.2. Biochemischer Teil	64
3.2.1. Plasmaspiegel der Asthmatiker	64
3.2.1.1. Prostaglandine	66
3.2.1.2. Katecholamine	70
3.2.2. Plasmaspiegel der Normalpersonen	74
3.2.2.1. Prostaglandine	74
3.2.2.2. Katecholamine	74
3.2.3. Vergleich der Plasmaspiegel	80
4. DISKUSSION	82
4.1. Atemphysiologischer Teil	82
4.2. Biochemischer Teil	92
5. ZUSAMMENFASSUNG	106
6. LITERATURVERZEICHNIS	108
7. ANHANG (TABELLEN)	120
7.1. Atemphysiologischer Teil	120
7.2. Biochemischer Teil	121

1. EINLEITUNG

Die wirkungsvollste und beste Therapie beim allergischen Asthma bronchiale ist die strikte Allergenkenz. Bei ubiquitären und dadurch nicht vollständig ausschaltbaren Inhalationsantigenen ist nach spezieller allergologischer Diagnostik eine pharmakologische Therapie zur Verbesserung der Lebensqualität angezeigt. An erster Stelle sollte hier nach Möglichkeit die kausale spezifische Therapie - die Hyposensibilisierung - stehen. Ist eine kausale Therapie nicht durchzuführen, weil z.B. komplizierende Infekte oder Sekundärveränderungen bestehen, aber auch bei weiteren allergischen Beschwerden, bleibt nur noch die symptomatische Behandlung. Diese beruht auf einer medikamentösen Unterdrückung der asthmatischen Symptome, Atemnot, Husten und Auswurf.

Hierbei kommt den Substanzen mit einer bronchospasmolytischen Wirkung die meiste Bedeutung zu. Eine wichtige Gruppe innerhalb der Broncholytika stellen die Sympathomimetika dar.

Bei der Entwicklung von neuen Substanzen stellt sich immer wieder die Frage nach den entscheidenden Mediatoren, die den Bronchospasmus auslösen. Seit einigen Jahren ist durch die Prostaglandinforschung bekannt, daß auch Prostaglandine bei der Regulation des bronchomotorischen Tonus eine Rolle spielen. Hierbei führen Thromboxan und $\text{PGF}_{2\alpha}$ zu einer Bronchokonstriktion (Hedqvist et al. 1971, Mathé et al. 1971), Prostacyclin und PGE_2 zu einer bronchodilatatorischen Wirkung (Cuthbert 1969, Herxheimer und Roetscher 1971). Über die klinische Relevanz dieses antagonistischen Mechanismus ist wenig bekannt, da die meisten Untersuchungen auf Tierversuchen beruhen (Rosenthale et al. 1971, Berry et al. 1971, McQueen 1974, Cohn et al. 1978, Ginzler et al. 1978, Loge et al. 1978 und Fitzpatrick et al. 1978). Besonders wenig ist über die Bedeutung von



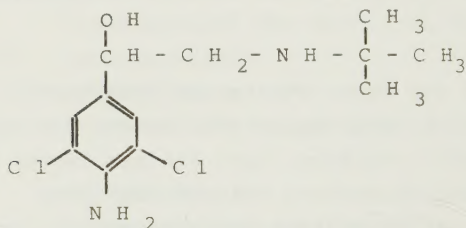
Thromboxan und Prostacyclin (PGI_2) beim Asthma bronchiale bekannt.

1.1. Historischer Abriß zur Entwicklung von Beta-2-Sympathomimetika

Nach der Synthese des Isoprenalin im Jahre 1941 und Orciprenalin im Jahre 1961, beides Substanzen die gleichermaßen beta-1- und beta-2-Rezeptoren stimulieren, ist mit der Synthese von weitgehend spezifischen beta-2-Stimulatoren im Jahre 1969 erstmals eine selektive broncholytische Wirkung mit minimalen Nebenwirkungen erreicht worden.

Die Entwicklungsreihe der beta-2-Sympathomimetika ging über Salbutamol im Jahre 1969, Terbutalin im Jahre 1970, Hexoprenalin im Jahre 1970, Fenoterol im Jahre 1971, Reproterol im Jahre 1976 bis zum Clenbuterol im Jahre 1977.

Clenbuterol: Strukturformel



4 - Amino - α - [(tert. - butylamino)methyl] - 3,5 - dichlorbenzylalkohol - hydrochlorid (Clenbuterol)

Die Wirkung aller beta-2-Sympathomimetika beruht auf der Relaxation der Bronchialmuskulatur. Durch Stimulierung des Enzyms Adenylzyklase in der glatten Muskelzelle kommt es zur Bildung von c-AMP und somit zur Stimulation der Ca-Pumpe, die eine Erschlaffung der Bronchialmuskulatur bewirkt. Außerdem führen beta-2-Sympathomimetika in der Mastzelle zu einer c-AMP Zunahme und verhindern dadurch, daß Media-

torsubstanzen bei der Antigen-Antikörper Reaktion freigesetzt werden (Nolte 1979).

Doch auch für beta-2-Sympathomimetika gibt es keine absolute pharmakodynamische beta-2-Spezifität, ebenso wie es keine absolute Organspezifität in dem Sinne gibt, daß die Bronchialmuskulatur nur beta-2-Rezeptoren besitzt. Somit haben diese neuen beta-Sympathomimetika immer nur eine relative Bronchuselektivität. Außerdem ist die beta-Selektivität dieser Substanzen nicht nur dosisabhängig, sondern wird auch von der inhalativen oder systemischen Applikationsweise beeinflusst.

1.2. Fragestellung

1.2.1. Schutzwirkung von Clenbuterol im Provokationstest

In der vorliegenden Arbeit sollte vor allem die Frage beantwortet werden, inwieweit unter definierten Bedingungen beim allergischen Asthma bronchiale eine protektive Wirkung des neuen beta-2-Symathomimetikum - Clenbuterol - besteht.

Für die Beurteilung der Schutzwirkung wurde der inhalative Provokationstest gewählt. Diese Methode wurde vor allem deshalb angewandt, weil die Aktualität und kausale Bedeutung eines Antigens für die unteren Atemwege nur durch die Provokationsprobe am Manifestationsorgan geklärt werden kann. Anamnese und Hauttest liefern die grundsätzliche Information darüber, ob eine Allergie wahrscheinlich ist. Ein allergisches Asthma kann aber weder vom positiven Hauttest noch vom Nachweis zirkulierender Antikörper im Blut mit Sicherheit abgeleitet werden.

Unter experimentellen Bedingungen werden kontrolliert Allergene inhaliert. Dies führt zu klinischen Syndromen, die mit den natürlichen Expositionsbedingungen vergleichbar sind. Somit kann die Eigenschaft eines Broncholytikums sowohl in bezug auf seine protektive, als auch

auf seine therapeutische Wirksamkeit beurteilt werden.

1.2.2. Verhalten von Prostaglandinen und Katecholaminen im Provokationstest

In dieser Untersuchung sollte der Frage nachgegangen werden, wie sich Prostaglandine bei einem gut definierten Patientenkollektiv, nämlich bei Patienten mit extrinsic Asthma vor und nach Allergenprovokation, verhalten.

Beim extrinsic Asthma handelt es sich um ein exogen-allergisches Asthma mit dem Nachweis einer Allergie vom Sofort-Typ (IgE vermittelt) als auslösende Ursache. Dieser Nachweis wurde durch die allergische Anamnese, die positive Hautreaktion und den inhalativen Provokationstest mit spezifischen Allergenen erbracht.

Außerdem sollte die Bestimmung von Prostaglandinen, insbesondere von Thromboxan- und Prostacyclinmetaboliten bei diesem Patientenkollektiv durchgeführt werden. In der Literatur wird die Rolle der Katecholamine beim Asthma umfangreich und widersprüchlich diskutiert (Reinberg et al. 1963, Mathé 1971, Soutar et al. 1977 und Barnett et al. 1978). Hier sollten die ebenfalls diskutierten Zusammenhänge zwischen der Produktion von Prostaglandinen und Katecholaminen im Sinne eines feedback Mechanismus überprüft werden.

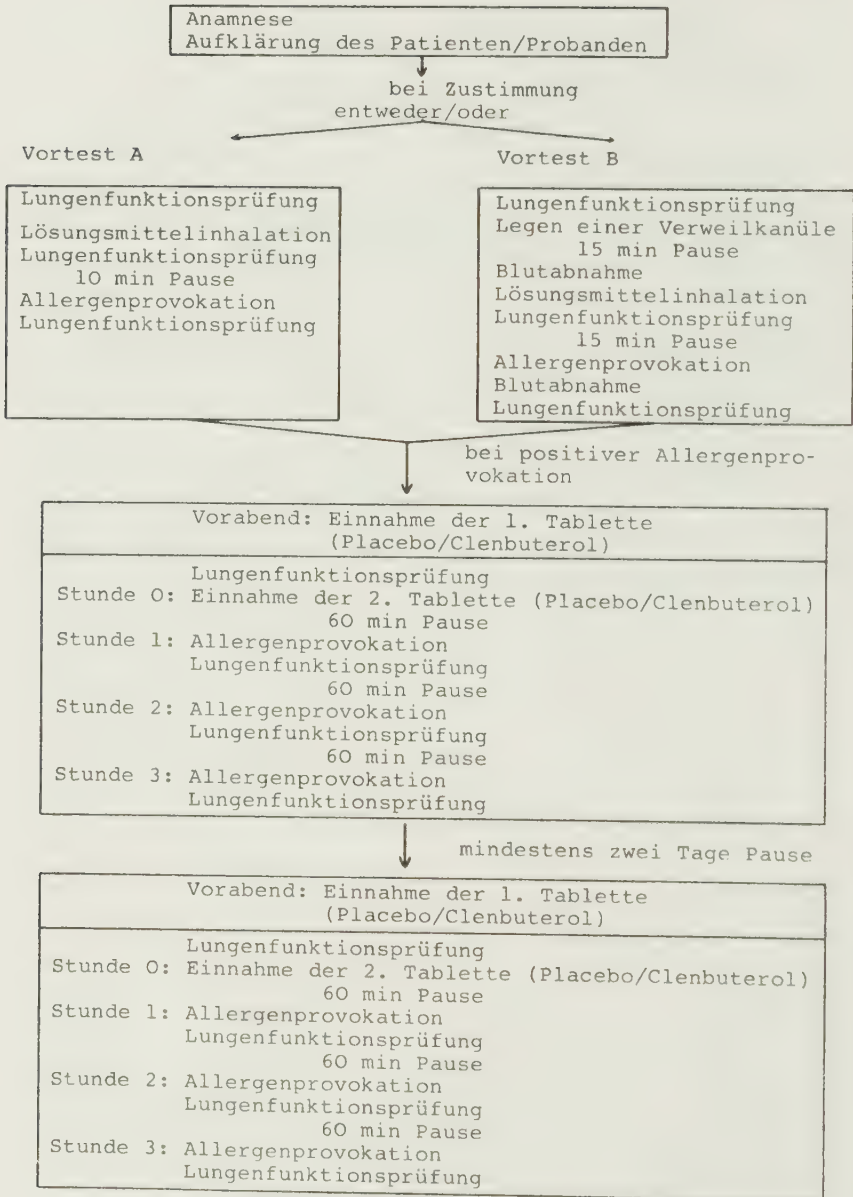
2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Patientenauswahl und Versuchsablauf

Die Patienten kamen aus der Allergiesprechstunde des Klinikum Steglitz. Dorthin wurden sie entweder von niedergelassenen Ärzten oder aus anderen Abteilungen der Klinik mit der Verdachtsdiagnose "allergisch bedingtes Asthma" überwiesen.

Nachdem sich anhand der Anamnese mit saisonal auftretender anfallsartiger Luftnot und einem positiv ausgefallenen Allergenhauttest, die Verdachtsdiagnose erhärtete, wurden die Patienten zur weiteren Untersuchung ins Lungenfunktionslabor bestellt.

Hier wurden die Patienten nach ausführlicher Anamnese, sowie nach ihrer notwendigen Zustimmung in den betreffenden Vor-test aufgenommen. Der Versuchsablauf ist nachstehendem Diagramm zu entnehmen.



2.1.1. Voraussetzungen

Die ausgewählten Patienten wurden nur dann in die Versuchsreihe aufgenommen, wenn sie sich zur Zeit der Untersuchung in gutem gesundheitlichen Zustand und im symptomfreien Intervall befanden. Außerdem wurden für alle Patienten bei der Lungenfunktionsprüfung normale oder nur gering pathologisch veränderte dynamische Funktionswerte (FEV_1 , R_t) gefordert; es durfte kein fortgeschrittenes Krankheitsstadium mit deutlicher Einschränkung der pulmokardialen Leistung bestehen. Des weiteren wurden nur solche Patienten akzeptiert, bei denen aufgrund des Hauttestes und der Anamnese kein überhöhter Sensibilisierungsgrad zu erwarten war ("highest sensitivity type").

Alle Patienten hatten mindestens zwölf Stunden vor der Untersuchung keine antiasthmatischen Medikamente und mindestens sieben Tage vorher keine Antipyretika und Analgetika eingenommen. Für alle Patienten wurde gefordert, daß sie in den letzten drei bis vier Monaten keine Kortikosteroide erhalten hatten.

Alle Versuchspersonen wurden vorher ausführlich über den Versuchsablauf und die eventuell zu erwartenden Komplikationen in Gegenwart eines zweiten Arztes aufgeklärt und gaben ihre Zustimmung zur Teilnahme an dieser Untersuchung.

2.1.2. Provokation

Zeitlicher Ablauf des inhalativen Provokationstests:

1. Kontrollinhalation vor der ersten Antigenbelastung mit dem Lösungsmittel der Allergene,
2. Allergeninhalation, vorwiegend Pollenallergene, beginnend mit der niedrigsten Konzentration bis Obstruktionszeichen auftraten.

Zur Inhalation wurde ein Vernebler, Typ Portabird der Fa. Godart Statham, Bremen, mit intermittierender positiver

Druckbeatmung (IPPB) benutzt, der nur in der Inspirationsphase ein Aerosol mit einer mittleren Teilchengröße zwischen drei und fünf μ erzeugt. Der inspiratorische Druck wurde einheitlich auf 15 cmH₂O festgelegt.

Zuerst wurden die Lungenfunktionsausgangswerte gemessen. Dann inhalierten alle Probanden zunächst insgesamt zwanzig Atemzüge, fraktioniert zu je fünf Atemzüge, einer Kontrollösung (Lösungsmittel der Allergene). Eine unspezifische Reaktion auf den physikalischen Aerosolreiz oder psychische Einflüsse wurden durch die anschließend gemessenen Lungenfunktionswerte, die keine obstruktiven Veränderungen zeigen durften, weitgehend ausgeschlossen.

Nach einer Ruhepause von zehn Minuten folgte die Allergenprovokation. Die benutzten Allergenextrakte wurden auf 1:1000, 1:100 und 1:10 mit NaCl 0,9 % verdünnt. Die anfangs verwendeten Allergenkonzentrationen waren individuell unterschiedlich, da sie sich nach dem Ergebnis des Allergenhauttests und der Anamnese richteten. Die so festgelegte Allergenkonzentration wurde fraktioniert inhaliert, mit einem Atemzug beginnend langsam steigernd bis auf zwanzig Atemzüge. Trat nach dieser Menge und nach 30 Minuten keine Reaktion auf, wurde die nächsthöhere Konzentration inhaliert (Gonsior et al. 1974, Wettengel 1976, Gonsior et al. 1976, Debelic 1979, Fuchs und Thiel 1979).

Die Antigeninhalation wurde sofort abgebrochen, wenn klinische Zeichen der Obstruktion, wie Husten, Atemnot, Giemen oder Brummen auftraten. Unmittelbar danach erfolgten die Messungen.

2.1.3. Allergene

Es wurden folgende Inhalationsallergene der Firma Bencard, Beecham Pharma GmbH aus Neuss verwendet:

A₁ Gemischte Inhalationsallergene, 60 % G.E.M. Nr. J 1561 dazu

Kontrollösung Nr. 1848, die sich aus 6,0 % NaCl in H₂O, 50,0 % Glycerin in H₂O und 0,5 % Phenol in H₂O zusammensetzt.

Gräserpollen:

Pollens Group B₂ 6 % Nr. 1443 Grasses 25 mls

Baumpollen:

Pollens Group B₃ 6 % Nr. 2620 Trees 25 mls

Kräuterpollen:

Pollens Group B₅ 6 % Nr. 2561 Flowers/Shrubs 25 mls
dazu

Kontrolllösung Nr. J 1848, die sich aus 6,0 % NaCl in H₂O,
50 % Glycerin in H₂O und 0,5 % Phenol in H₂O zusammensetzt.

Die Allergenextrakte wurden mit Injektionslösung NaCl 0,9 %
der Fa. Drobenä Arzneimittel GmbH verdünnt.

2.2. Atemphysiologischer Teil

2.2.1. Krankenstruktur

In die Untersuchung wurden 19 Patienten mit extrinsic Asthma aufgenommen.

Acht Frauen von 20 bis 37 Jahren, Durchschnittsalter 26,6 Jahre und elf Männer von 20 bis 42 Jahren, Durchschnittsalter 25 Jahre. Die Krankheitsdauer lag zwischen zwei Monaten und 120 Monaten, im Mittel 37 Monate.

Bei vierzehn Patienten lag eine Allergie gegen B_2 , bei drei Patienten gegen A_1 und bei je einem Patienten gegen B_3 und B_5 vor.

Körpergröße: 153 - 189 cm, im Mittel 172 cm

Körpergewicht: 48 - 87 kg, im Mittel 66 kg (siehe Tab.1)

Vier Patienten (1, 15, 18, 19) lehnten eine weitere Untersuchung nach der ersten Untersuchungsperiode ab.

Wegen starker Nebenwirkungen lehnte ein Patient (16) nach der 1. Tabletteneinnahme der zweiten Untersuchungsperiode die weitere Teilnahme ab.

Bei einem Patienten (20) konnten während des zweiten Haupttestes wegen starker subjektiver Atemnot keine Provokationen durchgeführt werden.

Wegen starker Atemnot konnten während der ersten Untersuchungsperiode

a) bei einem Patienten (2) in der zweiten Stunde und

b) bei einem weiteren Patienten (11) in der zweiten und

dritten Stunde keine Provokationen vorgenommen werden.

Wegen starker Vagotonie konnte bei einem Patienten (4) während des ersten Haupttestes in der zweiten Stunde keine Provokation vorgenommen werden und im zweiten Haupttest mußte aus diesem Grunde die Untersuchung nach der 1. Stunde abgebrochen werden. Bei einem weiteren Patienten (6) konnte wegen starker vagotonischer Reaktion im zweiten Haupttest in der 2. Stunde keine Provokation durchgeführt werden.

Tab. 1: Patientendaten

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Allergien	Empfind- lichkeit	Leitdiagnose in Monaten
1	w	37	174	56	B ₂	++	72
2	w	31	167	82	B ₃	++	120
3	m	24	182	69	B ₂	++	2
4	w	21	163	56	B ₂	+++	96
5	m	27	172	69	B ₅	+++	9
6	w	24	163	50	B ₂	++	24
7	m	42	177	77	B ₂	++	17
8	m	22	174	87	A ₁	+++	9
9	w	20	161	48	A ₁	+++	5
10*							
11	m	22	174	68	B ₂	++	24
12	w	24	161	52	A ₁	+++	36
13	w	28	165	61	B ₂	++	48
14	m	26	178	73	B ₂	+++	72
15	m	22	178	71	B ₂	+++	17
16	w	28	153	49	B ₂	++	7
17	m	29	180	86	B ₂	+++	36
18	m	21	183	78	B ₂	++	96
19	m	21	189	71	B ₂	+++	7
20	m	20	170	57	B ₂	++	7

* Pat. Nr. 10 zog nach anfänglichem Einverständnis seine Zustimmung für die Aufnahme in die Versuchsreihe zurück und vernichtete die mitgegebene Testtablette. Aus diesem Grunde unterbleibt eine Aufnahme des Patienten in der Auswertung des Vortests. An der Untersuchung nahmen somit 19 Patienten teil.

Eine Patientin (4) nahm wegen ihrer Akne als Dauertherapie Oxytetracyclin. Die gleiche Patientin bekam 13 Tage vor dem zweiten Haupttest eine subcutane Hyposensibilisierungsspritze.

Pat. Nr. 5 zeigte nach Lösungsmittelinhalation leicht erhöhte Lungenfunktionswerte im Sinne einer Bronchokonstriktion, aber ohne klinische Obstruktionszeichen. Nach Allergenprovokation kam es zu einer deutlichen Atemwegsobstruktion, so daß dieser Patient in die Untersuchung mitaufgenommen werden konnte.

Somit nahmen am Vortest 19 Patienten teil.

Nach Entschlüsselung der Versuchsanordnung siehe Punkt 2.2.2., Seite 16 f ergab sich folgendes:

An den Ausgangsmessungen, im folgenden Stunde null, nahmen am Placebotag 17 und am Verumtag 16 Patienten teil. Provokationen konnten

- a) nach der ersten Stunde an beiden Versuchstagen jeweils bei 16 Patienten
- b) nach der zweiten Stunde am Placebotag bei 11 und am Verumtag bei 15 Patienten und
- c) nach der dritten Stunde am Placebotag bei 14 und am Verumtag bei 15 Patienten durchgeführt werden.

2.2.2. Versuchsanordnung

Die Untersuchung gliederte sich in drei Untersuchungsabschnitte. Der eigentlichen Prüfung, die intraindividuell und doppelblind durchgeführt wurde, war ein Vortest vorgeordnet.

Im Vortest wurden die Ausgangslungenfunktionswerte, dann die Lösungsmittelinhalation mit anschließender Lungenfunktionsmessung und endlich die inhalative Provokation nach der in Punkt 2.1.2., Seite 11 f beschriebenen Methode vorgenommen.

Die Doppelblinduntersuchung gliederte sich in zwei gleiche Untersuchungsabschnitte, zwischen denen mindestens zwei

Tage liegen mußten. Am Abend vor dem Haupttest erfolgte die Einnahme einer Tablette. Im Haupttest wurde nach der Leerwertbestimmung der Prüfparameter die zweite Tablette eingenommen. Nach der ersten, zweiten und dritten Stunde der Tabletteneinnahme wurde je eine inhalative Provokation mit der im Vortest gefundenen optimalen Dosierung des Allergens vorgenommen. Im Anschluß an die Provokation wurden jeweils alle Prüfparameter zur Kontrolle der bronchialen Reaktion und der Kreislaufreaktion erfaßt.

Nach mindestens zwei Tagen Pause erfolgte der zweite Haupttest (siehe dazu auch Ablaufdiagramm, Seite 10).

Erst nachdem alle Untersuchungen abgeschlossen waren, wurde die Entschlüsselung der nach dem Randomisationsplan zusammengestellten Medikationsreihenfolge und die Auswertung vorgenommen.

2.2.2.1. Applikationsform und Dosierung

Der Doppelblindversuch erfolgte in cross over-Technik und mit randomisierter Zuteilung der Medikationsreihenfolge.

Jeder Patient erhielt im ersten und im zweiten Untersuchungsabschnitt je 2 x 1 Tablette.

Für jeden Patienten wurden je zwei Röhrchen mit je zwei Tabletten zur Verfügung gestellt, die durch die Chargenbezeichnung, die Patienten-Nummer und Periode gekennzeichnet waren.

Jede Tablette wurde oral appliziert und enthielt je 0,04 mg Clenbuterol bzw. Placebo.

Chargenbezeichnung: 4 S 117 - 32

Die Tabletten unterschieden sich nicht in Größe, Aussehen und Geschmack.

Meßzeiten:

Ausgangswert unmittelbar vor der zweiten Tabletteneinnahme und jeweils eine, zwei und drei Stunden nach der zweiten Tabletteneinnahme, direkt nach der jeweiligen Allergenprovokation.

2.2.3. Methoden zur Messung der Atemmechanik

2.2.3.1. Spirometrie

Die Messung der Lungenvolumina erfolgt meist mit spirometrischen Verfahren im geschlossenen oder offenen System. Bei offenen Systemen atmet die Versuchsperson Außenluft oder ein Gasgemisch ein und in ein Sammelgefäß aus. Demgegenüber atmet beim geschlossenen System die Versuchsperson in denselben Behälter ein und aus. Die Kohlensäure wird absorbiert indem die Ausatemungsluft durch einen CO_2 -Absorber geleitet wird. Der verbrauchte Sauerstoff wird durch die zweite Spirometerglocke ersetzt.

Die bei der Atmung entstehenden Volumenschwankungen werden auf die erste Spirometerglocke übertragen und zeichnen über ein mechanisches Schreibsystem die Atembewegungen auf einen Kymographen auf. Der bei der Atmung verbrauchte Sauerstoff führt zum Absinken der ersten Spirometerglocke, doch tritt hier keine Volumenänderung auf, da über eine Verbindung zur zweiten mit Sauerstoff gefüllten Spirometerglocke die Sauerstoffzufuhr reguliert wird.

Die Messung der Atemvolumina erfordert stets die Mitarbeit des Patienten. Nach der Erklärung über den Ablauf des Meßvorganges muß der Proband während der Messung zur maximalen Leistung angespornt werden.

Mit der Spirometrie werden neben der Vitalkapazität und deren Intervolumina wie inspiratorisches Reservevolumen, Atemvolumen und expiratorisches Reservevolumen auch die Sekundenkapazität bestimmt. Die Sekundenkapazität (Tiffeneau-Test) ist die nach maximaler Inspiration und kurzem Luftanhalten in der ersten Sekunde expirierte Luftmenge, die in Litern (absolut) als auch in Prozent der Vitalkapazität (relativ) gemessen wird.

Die Untersuchungen erfolgten mit einem geschlossenen, O_2 -stabilisierten Naß-Spirometer, Typ: GODAT Pulmotest, mit einem Volumenablesfehler bei voller Skalenbreite bis zu 1 % und einer Zeitgenauigkeit bis 2 %.

2.2.3.2. Bodyplethysmographie

Mit der Ganzkörperplethysmographie werden heute üblicherweise der bronchiale Strömungswiderstand (Resistance) und das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) gemessen. Diese Methode, die nur wenige Minuten dauert, eine minimale Belastung für die Patienten darstellt und relativ objektivierbare Werte liefert, ist die empfindlichste Methode zur Messung der Atemwegswiderstände (Renovonaz 1978). Der Bodyplethysmograph arbeitet nach folgendem Prinzip:

Der Proband befindet sich mit dem ganzen Körper in einer Kammer, die luftdicht verschlossen ist und eine definierte Menge Luft enthält; er atmet aus einem Atembeutel angewärmte und angefeuchtete Luft. Nach dem Druckausgleich in der Kammer wird die Luft in- und expiratorisch zur Ermittlung der Atemstromstärke ($\dot{V}$) durch einen Pneumotachographen geleitet. Der Alveolendruck wird indirekt über die Druckveränderungen in der Kammer gemessen, da bei der Inspiration in den Alveolen ein negativer Druck entsteht der zu einer Ausdehnung der Lungen führt, wodurch die Kammerluft leicht komprimiert wird (in der Kammer entsteht ein Überdruck). Dieser Druckunterschied und die Atemstromstärke werden zusammen registriert und ergeben die Resistance-Kurve.

Bei der Bestimmung des ITGV atmet der Proband am Ende einer Expiration bei geschlossenem Ventil tief ein. Durch die Ausdehnung des Thorax während der Atembewegung kommt es bei konstantem Gasvolumen der Kammer zu einer Druckänderung, die mit hochempfindlichen Manometern erfaßt wird. Es werden die Druckwerte am Mund und in der Kammer gleichzeitig gemessen und zusammen mit dem atmosphärischen Druck läßt sich auf Grund des Boyle-Mariotte-Gesetzes, $p \times V = \text{const}$, auf das ITGV schließen (Nolte 1967). Methodische Probleme und Fehlermöglichkeiten bei der plethysmographischen Messung, z.B. der Einfluß des respiratorischen Quotienten, der Körpertemperatur, der Wasserdampfsättigung, der Atemfrequenz, des Atemvolumens, die Einhaltung der BTPS-Bedingungen usw.,

werden in folgenden Arbeiten diskutiert: Woitowitz et al. (1967), Nolte et al. (1968), Uhl (1968), Weber und Wyličil (1968), Hüttemann und Huckauf (1971), Matthys (1971), Stadeler et al. (1971), Huckauf und Hüttemann (1972), Nolte (1972), Vastag et al. (1972), Berger und Nolte (1974).

Die Messungen erfolgten mit einem volumenkonstanten Bodyplethysmograph der Firma Jaeger, Würzburg. Bei diesem Gerät wird der Flow, das Volumen und der Munddruck mit einer Genauigkeit von $\pm 2\%$ gemessen. Beim Kammerdruck, der abhängig von der Atemfrequenz ist, beträgt der Fehler bei einer Frequenz von 30/min $\pm 2\%$.

2.2.3.3. Prüfparameter

Vitalkapazität (VC): Die normale VC ist abhängig von Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht des Probanden. Die Sollwertberechnung erfolgte nach den Formeln von Goldman und Becklake (1959). Als pathologisch gelten Werte, die weniger als 70 % des Sollwertes betragen.

Sekundenkapazität (FEV_1): Die Höhe der FEV_1 ist abhängig von der Weite des Bronchialraumes, der Elastizität des Thorax und der Lungen sowie von der Atemmuskulatur. Normalerweise können 75 % - 85 % der Vitalkapazität in der ersten Sekunde ausgeatmet werden. Als pathologisch gelten Werte die kleiner als 70 % der Vitalkapazität in der ersten Sekunde sind, wobei eine Altersabhängigkeit zu berücksichtigen ist.

Bronchialer Strömungswiderstand (Resistance):

Die Größe der Resistance (R_t) ist abhängig von Größe, Alter und Relativgewicht des Probanden (Nolte 1969). Die Werte des Erwachsenen betragen normalerweise zwischen $1 - 3 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec} \cdot \text{l}^{-1}$ (Amrein et al. 1969), wobei die obere physiologische Grenze bei $3,5 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec} \cdot \text{l}^{-1}$ liegt.

Intrathorakales Gasvolumen (ITGV):

Sollwerte des ITGV werden entscheidend beeinflusst vom Ge-

schlecht, Größe, Alter und Relativgewicht des Probanden (Ulmer et al. 1970). Das ITGV des gesunden Erwachsenen beträgt normalerweise 1500 bis 4500 ml.

Spezifische Resistance (R_{spez}):

Das Produkt aus Resistance und dazugehörigem ITGV bildet die spezifische Resistance. Dieser Wert ist unabhängig vom aktuellen Ausdehnungszustand der Lunge.

Kreislaufparameter:

Blutdruck (RR) systolisch und diastolisch (mmHG) nach Riva-Rocci.

Puls pro Minute (Arteria radialis)

Allgemeinverträglichkeit:

Subjektive Angaben der Patienten über Begleiterscheinungen (Nebenwirkung) und Verträglichkeit nach den Kriterien "gut" oder "nicht gut".

2.2.3.4. Kriterien für eine positive Provokation

Neben den klinischen Zeichen der Obstruktion (Husten, Giesen, Brummen, Luftnot) dienten als Kriterien für eine positive Provokation

- a) ein Abfall der VC um 5 %
- b) eine Senkung der FEV_1 um mindestens 15 % vom Ausgangswert
- c) ein Anstieg der Resistance auf Werte größer 3,50 cmH₂O/l/sec bzw. ein Anstieg um 40 % des über 3,50 liegenden Ausgangswertes und
- d) eine Erhöhung des spezifischen Atemwegswiderstandes um 100 % bei einer Resistance von größer als 3,50 cmH₂O/l/sec.

2.2.4. Statistik

Sowohl die Ergebnisse der Voruntersuchung, als auch die Ergebnisse des Doppelblindversuchs wurden nach dem Wilcoxon-

Test für Paar-Differenzen ausgewertet. Ein Unterschied wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$ (5 % Niveau) als signifikant bezeichnet (Clauß und Ebner 1975). Zusätzlich wurde noch der Mittelwert der einzelnen Paardifferenzen berechnet.

Unabhängig von der Anzahl der Werte, die nach dem Wilcoxon-Test ausgewertet wurden, wurden Mittelwerte ($\bar{x}$) des Placebo- und Verumtages von allen Patienten gebildet, auch derjenigen, von denen kein Wertepaar vorlag. Als Maß für die Streuung der Einzelwerte um einen Mittelwert wurde die Standardabweichung s

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad \text{errechnet (Haseloff und Hoffmann 1970).}$$

2.3. Biochemischer Teil

2.3.1. Probandenstruktur

Plasmaprostaglandin- und Katecholaminkonzentrationen wurden bei sieben Patienten mit extrinsisch Asthma und bei sechs Normalpersonen vor und nach Allergenprovokation untersucht. Beide Gruppen entsprachen sich in Alter und Geschlecht. Die Patientengruppe bestand aus vier Frauen, Durchschnittsalter 28 Jahre (21 bis 36 Jahre) und drei Männern, Durchschnittsalter 31 Jahre (24 bis 42 Jahre). Bei den Normalpersonen handelte es sich um vier Frauen, Durchschnittsalter 28,5 Jahre (22 bis 37 Jahre) und zwei Männern von 25 und 28 Jahren, Durchschnittsalter 26,5 Jahre. Die Aufschlüsselung der Patienten und Normalpersonen hinsichtlich Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Allergenprovokation ist aus den Tabellen 2a und 2b zu entnehmen. Alle Patienten erfüllten die Voraussetzungen unter 2.1.1., Seite 11. Für die Normalpersonen wurde gefordert, daß sie sich in gutem gesundheitlichen Zustand befanden, keine allergische Anamnese oder sonstige Lungenkrankheiten hatten; sämtliche Lungenfunktionsparameter waren normal. Alle Normalpersonen hatten in den letzten drei Monaten keine Kortikosteroide und in den letzten sieben Tagen vor der Untersuchung keine Medikamente, insbesondere keine Analgetika und Antipyretika eingenommen.

Tab. 2a: Daten von 7 Patienten mit extrinsic Asthma

Pat.Nr.	Geschlecht	Geburtsjahr/ Alter	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Allergen
I	w	1954/24	163	50	B ₂ 1/10
II	w	1942/36	174	56	B ₂ 1/10
III	w	1947/31	167	82	B ₃ 1/10
IV	m	1954/24	182	67	B ₂ 1/10
V	w	1957/21	163	56	B ₂ 1/10
VI	m	1951/27	172	69	B ₅ 1/100
VII	m	1937/42	177	77	B ₂ 1/10

Tab. 2b: Daten von 6 Normalpersonen

Pat.Nr.	Geschlecht	Geburtsjahr/ Alter	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Allergen
I	w	1954/24	159	45	B ₂
II	w	1942/37	165	52	B ₂
III	w	1947/31	164	51	B ₃
IV	m	1954/25	179	70	B ₂
V	w	1957/22	171	59	B ₂
VI	m	1950/28	185	80	B ₅

2.3.2. Versuchsanordnung

Alle Untersuchungen wurden in sitzender Stellung vorgenommen. Zuerst erfolgten die Ausgangsmessungen der Lungenfunktion, dann wurde nach Stauung und Desinfektion an der Radialseite des distalen Unterarms oder Handrückens eine Vene punktiert und eine großlumige Verweilkanüle gelegt.

Es wurden bei allen Probanden immer Verweilkanülen mit der gleichen Stärke benutzt. Nach 15 Minuten Ruhe und Entspannung wurde bei den Probanden die erste Blutentnahme durchgeführt. Während der gesamten Untersuchungsdauer war die körperliche Belastung der Probanden auf das mindeste herabgesetzt, so durften die Probanden z.B. nicht gehen, sondern wurden gefahren.

Die anschließende Provokation wurde wie unter 2.1.2., Seite 11 f vorgenommen. Allerdings betrug die Ruhepause vor der Allergenprovokation mindestens 15 Minuten. Sofort nach dem Auftreten von subjektiver Atemnot und typischem Auskultationsbefund (Giemen, Brummen) erfolgte die zweite Blutentnahme mit anschließender Lungenfunktionsprüfung.

2.3.3. Material und Methodik

Blutentnahme:

Die ersten drei ml Blut wurden verworfen. Dann wurden 20 ml Blut für die Thromboxan- und Prostaglandinbestimmung und 10 ml Blut in einem heparinisierten Röhrchen für die Katecholamine entnommen.

Verwandt wurden: Verweilkanüle Venofix 1,1 - G 19,
Fa. Braun, Melsungen
Einmalspritzen Braun-Injekt, 5,10 und
20 ml, Fa. Braun, Melsungen

Das Blut für die Prostaglandin- und Thromboxanbestimmung wurde sofort in ein Plastikröhrchen (sorvall-Zentrifugen-Röhrchen), das 28 mg EDTA enthielt, gefüllt, geschwenkt und sofort in ein zweites sorvall-Röhrchen, in dem sich 0,1 ml Meclofenamatlösung (0,5 mg/ml) befand, umgefüllt und ins Eisbad gestellt.

Das Blut für die Katecholaminbestimmung wurde ebenfalls in ein sorvall-Zentrifugen-Röhrchen gefüllt und ins Eisbad gestellt.

Beide Blutproben wurden sofort mit dem Eisbad zur Kühlzentrifuge (sorvall superspeed, RC 2 - B, Fa. L. Hormuth,

Heidelberg, - Wiesloch) gebracht und 10 min auf 2 500 g bei einer Temperatur zwischen null und 4° C zentrifugiert. Anschließend wurde das Plasma sofort bis auf 5 mm abpipettiert und bei -20° C gelagert.

Das Plasma wurde gesammelt und der Teil für die Prostaglandinbestimmung wurde per Eilpost mit Trockeneis nach Freiburg i. Br. gesandt, wo es im tiefgefrorenen Zustand ankam. Hier wurde die Untersuchung der Thromboxan- und Prostaglandinkonzentrationen in Kooperation mit dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg, von Frau Doz. Dr. B.M. Peskar durchgeführt. Die Prostaglandine E_2 und die Metaboliten Thromboxan B_2 , 6-Keto-PG $F_{1\alpha}$ und 15-keto-13,14-dihydro-PG $F_{2\alpha}$ wurden mit dem Radio-Immuno-Assay bestimmt.

Es wurde der relativ stabile Prostaglandin-Metabolit 15-keto-13,14-dihydro-PGF $_{2\alpha}$ gemessen, der zwar eine etwas geringere spasmogene Wirkung als PGF $_{2\alpha}$ hat, jedoch bestehen für diesen Metaboliten Bestimmungsmethoden mit einer außerordentlich hohen Spezifität. Bei der Bestimmung des labilen PGF $_{2\alpha}$ würden möglicherweise verschiedene Metaboliten bzw. PGF $_{2\alpha}$ selbst wegen der kurzen Halbwertszeit nicht mit erfaßt werden.

2.3.3.1. Radio-Immuno-Assay

Das Prinzip eines Radio-Immuno-Assay beruht auf der Sättigungsmethode. Hierzu wird die Probe mit dem zu bestimmenden Antigen mit dem gleichen radioaktiv markiertem Antigen bekannter Menge gemischt. Dieser Ansatz wird mit einer ebenfalls konstanten Menge eines gegen das zu bestimmende Antigen gerichteten Antikörper inkubiert. Es konkurrieren nun das radioaktiv markierte und nicht-markierte Antigen um die Bindung mit dem Antikörper. Es gilt: je mehr von dem unmarkierten Antigen in der Probe war, desto weniger markiertes Antigen ist im Antigen-Antikörper-Komplex gebunden.

Für die Messung ist eine Trennung des Antigen-Antikörper-Komplexes vom nicht gebundenen Anteil erforderlich.

Die Auswertung erfolgt durch Eichkurven. Die große Empfindlichkeit der Methode ermöglicht es, Substanzen bis in den Pikogramm-Bereich nachzuweisen.

Dieses Prinzip wurde nach der von Peskar und Holland (1974) und Peskar et al. (1979) modifizierten Weise angewandt.

Die Bestimmung der Katecholamine erfolgte mit dem Enzym-Transfer-Assay, der im Katecholaminlabor der Hypertonieforschungsgruppe der Medizinischen Poliklinik im Klinikum Steglitz Berlin durchgeführt wurde.

2.3.3.2. Enzym-Transfer-Assay

Prinzip:

Die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin werden zunächst durch das Enzym Catechol-O-methyl-Transferase (COMT) in ihre ortho-methyl-Analoga umgewandelt. Diese Umwandlung geschieht in der Gegenwart von S-Adenosyl-Methionin-³H. Danach werden die so radioaktiv markierten Substanzen durch die Zugabe von Natrium Tetraphenylborat (TPB) in weniger polare Komplexe umgewandelt, dann in Diäthyl-Äther gelöst und schließlich dünnschichtchromatographisch getrennt.

Methoxytyramin, entstanden durch die 3-ortho-Methylierung von Dopamin, wird herausgelöst und anschließend die Radioaktivität gemessen. Metanephrin und Normetanephrin werden weiter zu Vanillin oxydiert und nach der Extraktion wird ebenfalls die Radioaktivität gemessen. Die extrem hohe Sensivität und Spezifität dieser Methode entsteht erstens durch den Gebrauch von TPB als Komplexbildner für die 3-ortho-Methylierung der Katecholamine, der ihre Extraktion in organischer Lösung erleichtert, und zweitens durch die entwickelte schnelle chromatographische Trennung der Verbindung.

Diese von Da Prada und Zürcher (1976) entwickelte Methode ermöglicht es Mengen bis in den pikogramm Bereich hinein

zu bestimmen, wobei ein pg Adrenalin oder Noradrenalin $\approx$ sechs femtomol entspricht.

2.3.4. Statistische Behandlung der Untersuchungsergebnisse

Aufgrund der geringen Fallzahl wurden einige Untersuchungsergebnisse durch die beschreibende Statistik ausgewertet. Ergebnisse mit ausreichenden Wertepaaren wurden nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ ausgewertet und auf dem 5 % Niveau als signifikant akzeptiert. Der Grad des Zusammenhangs zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen wurde durch den Pearson-Bravais'schen Korrelationskoeffizienten r beschrieben, wobei die Korrelation bei $p \leq 0,05$ signifikant war (Clauß und Ebner 1975).

3. ERGEBNISSE

3.1. Atemphysiologischer Teil

3.1.1. Befunde des inhalativen Provokationstests

3.1.1.1. Ausgangsmessungen

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht reagierten alle Patienten positiv auf den inhalativen Provokationstest. Der Mittelwert der Vitalkapazität fiel von 4,63 l ab auf 2,89 l. Die Sekundenkapazität betrug vor der Provokation im Mittel 3,40 l und sank auf 1,68 l nach Allergenprovokation. Der Mittelwert der Resistance stieg von 2,29 cmH₂O/l/sec auf 10,37 cmH₂O/l/sec nach Provokation. Die spezifische Resistance stieg von 7,95 cmH₂O · sec vor Provokation auf einen Mittelwert von 47,93 cmH₂O · sec nach Provokation. Für alle gemessenen Lungenfunktionswerte zeigte sich im Wilcoxon-Test für Paardifferenzen eine statistische Signifikanz auf dem 1 % Niveau.

3.1.1.2. Verlaufsmessungen nach Placebo

Am Placebotag konnten zu Beginn siebzehn Patienten untersucht werden. Nach einer Stunde konnten noch sechzehn Patienten, nach zwei Stunden elf und nach drei Stunden vierzehn Patienten provoziert werden.

Eine deutliche Verschlechterung aller Lungenfunktionswerte ist nach der ersten inhalativen Provokation zu sehen. Diese Werte ändern sich nur geringfügig nach der zweiten und dritten Provokation (siehe auch Tabelle 4). Der Mittelwert der Sekundenkapazität fiel von 3,14 l auf 1,79 l nach der ersten Provokation und blieb bei 1,81 l nach der zweiten und bei 1,60 l nach der dritten Provokation.

Die Resistance stieg vom Mittelwert 2,96 cmH₂O/l/sec auf 9,98 cmH₂O/l/sec nach der ersten Provokation, auf 11,03 cmH₂O/l/sec nach der zweiten und auf 12,05 cmH₂O/l/sec nach der

Vortest	vor Provokation Mittelwert Standardab- weichung	nach Provokation Mittelwert Standardab- weichung	n	T	p
VC (l)	4,63 ± 1,07	2,89 ± 0,88	19	0	p < 0,01
VC (%)	101 ± 12	63 ± 17	19	0	p < 0,01
ITGV (l)	3,43 ± 0,63	4,49 ± 0,95	19	3,0	p < 0,01
ITGV (%)	119 ± 19	156 ± 29	19	4,0	p < 0,01
RV/TLC · 100 (%)	29 ± 7	55 ± 10	19	0	p < 0,01
FEV ₁ (l)	3,40 ± 0,72	1,68 ± 0,63	19	0	p < 0,01
FEV ₁ /VC · 100 (%)	74 ± 7	59 ± 16	19	14,0	p < 0,01
R _L (cmH ₂ O/l/sec)	2,29 ± 0,93	10,37 ± 5,20	19	0	p < 0,01
R _L · ITGV(cmH ₂ O · sec)	7,95 ± 4,43	47,93 ± 28,59	19	0	p < 0,01

Tab. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Lungenfunktionsparameter im Vortest

n = Anzahl der ungleichen Paare

T = Prüfgröße

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Placebo:	Stunde 0		Stunde 1		Stunde 2		Stunde 3	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
VC (l)	4,41	+ 1,0	2,95	± 0,93	3,1	± 0,8	2,86	+ 0,9
VC (%)	99	+ 12	67	± 18	68	± 17	64	± 17
ITGV (l)	3,48	+ 0,66	4,30	± 1,06	4,91	± 2,01	4,54	± 1,31
ITGV (%)	123	+ 23	152	± 33	168	± 56	160	± 37
RV/TLC · 100 (%)	31	+ 6	54	± 12	54	± 14	56	± 11
FEV ₁ (l)	3,14	+ 0,83	1,79	± 0,83	1,81	± 0,83	1,60	± 0,79
FEV ₁ /VC · 100 (%)	72	+ 12	59	± 15	57	± 16	55	± 14
R _t (cmH ₂ O/l/sec)	2,96	+ 1,3	9,98	± 5,42	11,03	± 7,13	12,05	± 5,98
R _t · ITGV(cmH ₂ O · sec)	10,32	+ 5,54	43,99	± 34,51	58,20	± 45,92	57,90	± 38,06
Anzahl der Patienten	17		16		11		14	

Tab. 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Lungenfunktionsparameter am Placebotag
(SD = Standardabweichung)

dritten Provokation.

Der Mittelwert der spezifischen Resistance stieg von 10,32 $\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec}$ auf 43,99 $\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec}$ nach der ersten Provokation. Nach der zweiten Provokation war ein weiterer Anstieg auf 58,20 $\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec}$ zu verzeichnen, der sich nach der dritten Provokation mit 57,90 $\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec}$ nur gering änderte.

3.1.1.3. Verlaufsmessungen nach Clenbuterol

Am Verumtag kamen in der Stunde null sechzehn Patienten zur Untersuchung, provoziert wurden in der ersten Stunde ebenfalls sechzehn Patienten, in der zweiten und dritten Stunde dagegen nur fünfzehn Patienten.

Tabelle 5 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen aller Lungenfunktionswerte im Verlauf der Untersuchung. Auch hier war eine deutliche Verschlechterung aller Werte nach der ersten Provokation festzustellen und nur noch geringe Veränderungen nach der zweiten und dritten Provokation.

Der Mittelwert der Vitalkapazität fiel von 4,61 l auf 3,28 l nach der ersten Provokation. Nach der zweiten und dritten Provokation konnten jeweils 3,25 l gemessen werden.

Die Sekundenkapazität sank vom Mittelwert 3,47 l auf 1,98 l nach der ersten Provokation und änderte sich nur noch gering nach der zweiten Provokation mit 1,91 l und 1,82 l nach der dritten Provokation.

Der Mittelwert der Resistance stieg von 1,93 $\text{cmH}_2\text{O}/\text{l}/\text{sec}$ in der Stunde null auf 6,43 $\text{cmH}_2\text{O}/\text{l}/\text{sec}$ nach der ersten Provokation, stieg gering weiter auf 8,57 $\text{cmH}_2\text{O}/\text{l}/\text{sec}$ nach der zweiten Provokation und auf 9,46 $\text{cmH}_2\text{O}/\text{l}/\text{sec}$ nach der dritten Provokation.

Die spezifische Resistance stieg vom Ausgangswert in der Stunde null von 6,41 $\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec}$ auf 29,25 $\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec}$ nach der ersten Provokation und weiter auf 43,86 $\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec}$ nach der zweiten Provokation und betrug 46,72 $\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec}$ nach der dritten Provokation.

Clenbuterol	Stunde 0 Mittelwert SD	Stunde 1 Mittelwert SD	Stunde 2 Mittelwert SD	Stunde 3 Mittelwert SD
VC (l)	4,61 ± 0,89	3,28 ± 1,13	3,25 ± 0,99	3,25 ± 1,03
VC (%)	100 ± 9	70 ± 20	69 ± 18	69 ± 18
ITGV (l)	3,37 ± 0,57	4,21 ± 1,25	4,58 ± 1,52	4,54 ± 1,40
ITGV (%)	118 ± 22	145 ± 36	156 ± 45	154 ± 38
RV/TLC · 100 (%)	29 ± 6	49 ± 14	50 ± 16	51 ± 13
FEV ₁ (l)	3,47 ± 0,63	1,98 ± 0,94	1,91 ± 0,91	1,82 ± 0,89
FEV ₁ /VC · 100 (%)	76 ± 8	60 ± 15	58 ± 16	56 ± 15
R _L (cmH ₂ O/l/sec)	1,93 ± 0,71	6,43 ± 2,92	8,57 ± 5,09	9,46 ± 5,55
R _L · ITGV (cmH ₂ O · sec)	6,41 ± 2,54	29,25 ± 20,51	43,86 ± 37,57	46,72 ± 34,32
Anzahl der Patienten	16	16	15	15

Tab. 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Lungenfunktionsparameter am Clenbuteroltag (SD = Standardabweichung)

3.1.1.4. Vergleich der Verlaufsmessungen von Placebo und Clenbuterol

In Tabelle 6 wird der Ausgangswert des Vortests mit der Stunde null an beiden Versuchstagen verglichen. Die Mittelwerte der Lungenvolumina und des Atemwegswiderstandes liegen in den von Goldman und Becklake (1959) und Nolte (1969) angegebenen Normalbereichen, zeigen aber eine hohe Streuung.

Nach der ersten Provokation, wobei die Werte des Vortests nach der Provokation mit denen der ersten Stunde an beiden Versuchstagen, verglichen werden (siehe Tab. 7), zeigen alle Werte eine deutliche Verschlechterung und erfüllen somit die Kriterien der positiven Provokation. Beim Vergleich der Mittelwerte kann ein geringerer Anstieg des Atemwegswiderstandes und der spezifischen Resistance nach der ersten Stunde des Clenbuteroltages festgestellt werden. Auch wenn die hohe Streuung sowohl bei der Vortest-Provokation, als auch nach der ersten Provokation des Placebotages berücksichtigt wird, ist hier offensichtlich eine mäßige Schutzwirkung des Clenbuterols gegeben.

Bei der Untersuchung, die intraindividuell durchgeführt wurde, konnten in der Stunde null je vierzehn, in der Stunde eins je dreizehn, in der Stunde zwei je neun und in der dritten Stunde je zehn Patientenpaare untersucht werden. Die Prüfung der einzelnen Wertepaare auf ihre Signifikanz nach dem Wilcoxonstest für Paardifferenzen zeigt Tabelle 8.

Bei Betrachtung der Vitalkapazität, in Litern als auch in Prozent der Normwerte, ist kein Unterschied zwischen Placebo- und Clenbuteroltag festzustellen (siehe Abb. 1a und Abb. 1b). Für die etwas höheren Mittelwerte von 0,43 l in der ersten Stunde und 0,32 l in der dritten Stunde nach Clenbuterolgabe ist keine statistische Signifikanz zu berechnen.

Zwischen den Mittelwerten des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) in Litern besteht an beiden Untersuchungstagen kein

	Ausgangswert		Placebotag: Stunde 0		Clenbuteroltag: Stunde 0	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
VC (l)	4,63 ± 1,07		4,41 ± 1,0		4,61 ± 0,89	
VC (%)	101 ± 12		99 ± 12		100 ± 9	
ITGV (l)	3,43 ± 0,63		3,48 ± 0,66		3,37 ± 0,57	
ITGV (%)	119 ± 19		123 ± 23		118 ± 22	
RV/TLC · 100 (%)	29 ± 7		31 ± 6		29 ± 6	
FEV ₁ (l)	3,39 ± 0,72		3,14 ± 0,83		3,47 ± 0,63	
FEV ₁ /VC · 100 (%)	74 ± 7		72 ± 12		76 ± 8	
R _t (cmH ₂ O/l/sec)	2,29 ± 0,93		2,96 ± 1,3		1,93 ± 0,71	
R _t · ITGV (cmH ₂ O·sec)	7,95 ± 4,43		10,32 ± 5,54		6,41 ± 2,54	

Tab. 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Lungenfunktionsparameter: Ausgangswerte
Vergleich zwischen Vortest, Placebotag und Clenbuteroltag. (SD = Standardabweichung)

	Vorlest-Provokation		Placebtag: 1. Stunde		Clenbuteroltag: 1. Stunde	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
VC (l)	2,89	0,88	2,95	0,93	3,28	1,13
VC (%)	63	17	67	18	70	20
ITGV (l)	4,49	0,95	4,30	1,06	4,21	1,25
ITGV (%)	156	29	152	33	145	36
RV/TLC • 100 (%)	55	10	54	12	49	14
FEV ₁ (l)	1,68	0,61	1,79	0,81	1,98	0,94
FEV ₁ /VC • 100 (%)	59	16	59	15	60	15
R _t (cmH ₂ O/l/sec)	10,47	5,20	9,98	5,42	6,41	2,92
R _t • ITGV/(cmH ₂ O • sec)	47,93	28,59	43,99	34,51	29,25	20,51

Tab. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Lungenfunktionsparameter nach Allergenprovokation. Vergleich der ersten Allergenprovokation am Vorlest, Placebtag und Clenbuteroltag (SD = Standardabweichung)

Wilcoxon-Test für Paardifferenzen

Vergleich Placebo- Clenbuterol	Stunde 0			Stunde 1			Stunde 2			Stunde 3		
	n	T	p	n	T	p	n	T	p	n	T	p
VC (l)	14	28	p > 0,05	13	19	p > 0,05	9	9,5	p > 0,05	10	24	p > 0,05
VC (%)	14	28	p > 0,05	12	15	p > 0,05	9	10	p > 0,05	10	23,50	p > 0,05
ITGV (l)	13	15	p < 0,05	13	13	p < 0,05	9	6	p > 0,05	10	3	p < 0,01
ITGV (%)	13	14,5	p < 0,05	13	13	p < 0,05	9	7,5	p > 0,05	10	3	p < 0,01
RV/TLC · 100(%)	11	13	p > 0,05	13	12,5	p < 0,05	9	5,5	p > 0,05	9	6,5	p > 0,05
FEV ₁ (l)	13	19,5	p > 0,05	13	23	p > 0,05	9	2	p < 0,02	10	13	p > 0,05
FEV ₁ /VC · 100(%)	14	29,5	p > 0,05	13	28,5	p > 0,05	9	0	p < 0,01	9	5	p < 0,05
R _t (cmH ₂ O/l/sec)	14	1	p < 0,01	13	3	p < 0,01	9	8	p > 0,05	10	2	p < 0,01
R _t · ITGV(cmH ₂ O·sec)	14	0	p < 0,01	13	13	p < 0,05	9	3	p < 0,02	10	0	p < 0,01
Anzahl der Patienten	14			13			9			10		

Tab. 8: Statistischer intraindividueller Vergleich der Lungenfunktionsparameter bei der Wirkprüfung von Placebo bzw. Clenbuterol nach Allergenprovokation.
(n = Anzahl der ungleichen Wertepaare, T = Prüfgröße, p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

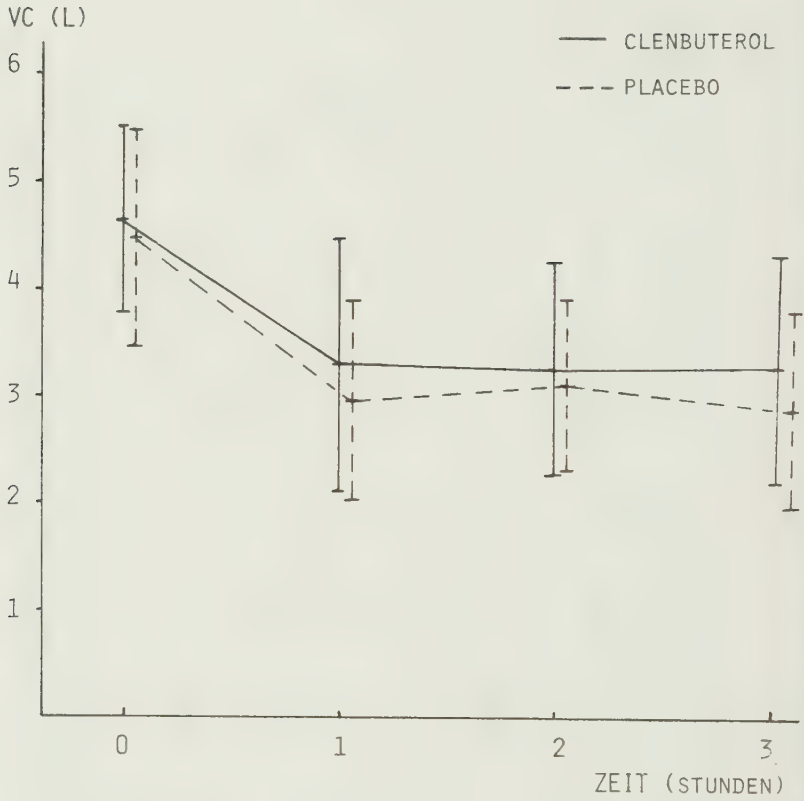


Abb.1a: Verlauf der Vitalkapazität (L). Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen von Placebo und Clenbuterol

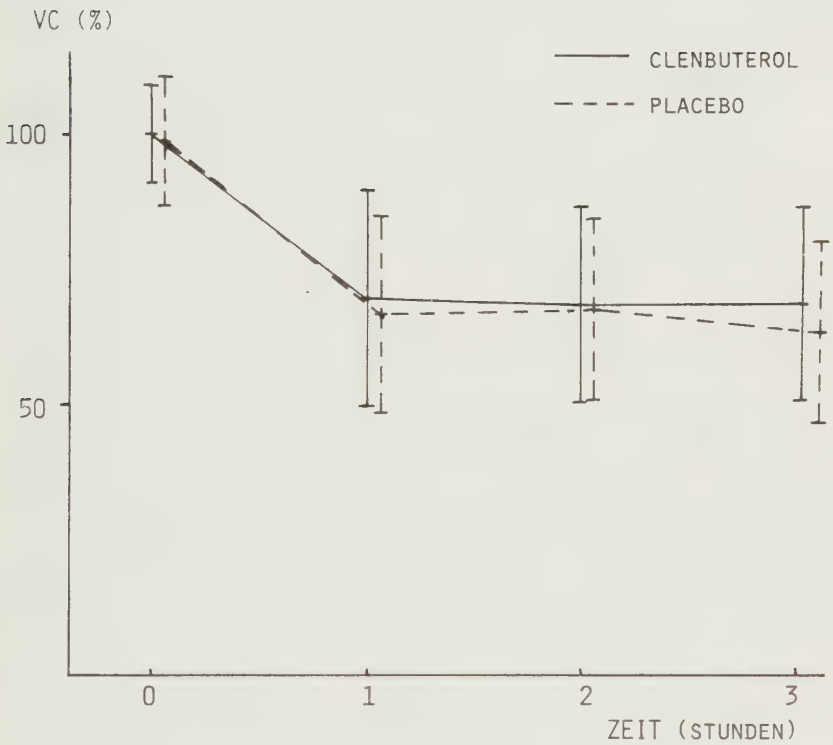


Abb.1b: Verlauf der Vitalkapazität (%). Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen von Placebo und Clenbuterol

Unterschied (Abb. 2a). Die Mittelwerte des ITGV in Prozent der Sollwerte liegen am Clenbuteroltag etwas niedriger als am Placebotag (siehe Abb. 2b). Eine statistische Signifikanz ($p < 0,05$) besteht in der Stunde Null bei einem um 9 % niedrigeren ITGV und in der ersten Stunde bei einem um 17 % niedrigeren ITGV. Keine Signifikanz besteht in der zweiten Stunde. Jedoch ist eine statistische Signifikanz auf dem 1 % Niveau bei einem um 22 % niedrigeren ITGV des Clenbuteroltages im Vergleich zum Placebotag in der dritten Stunde zu verzeichnen (siehe Abb. 2c). Eine klare Aussage zugunsten des Clenbuteroltages ist allerdings nicht zu machen, wenn die hohen Streuungen der Einzelwerte berücksichtigt werden.

Ähnliches trifft für das Verhältnis Residualvolumen/Totalkapazität zu, wie aus Abb. 3 hervorgeht. Hier kann eine statistische Signifikanz ($p < 0,05$) nur nach der ersten Stunde bei 9 % niedrigeren Mittelwerten gefunden werden. Für alle anderen Untersuchungszeitpunkte ist keine signifikante Differenz festzustellen.

Die Mittelwerte des Atemstoßwertes (FEV_1) (siehe Abb. 4a) liegen zwar nach Clenbuterolgabe etwas höher als nach Placebo, eine statistische Signifikanz auf dem 2 % Niveau ist nur nach der zweiten Stunde festzustellen; hier ist die mittlere Differenz 0,49 l höher (siehe Abb. 4c).

Bei den Mittelwerten der relativen Sekundenkapazität ist keine Differenz zwischen den beiden Versuchstagen festzustellen (siehe Abb. 4b). Doch besteht eine statistische Signifikanz nach der zweiten Stunde auf dem 1 % Niveau und nach der dritten Stunde auf dem 5 % Niveau, obgleich nach Clenbuterolgabe im Mittel nur 7 % und 6 % höhere Werte gemessen wurden. Die Mittelwerte und Standardabweichungen des Atemwegswiderstandes im zeitlichen Verlauf nach Clenbuterol- bzw. Placebogabe sind in Abb. 5 dargestellt. Eine deutliche Abnahme des Atemwegswiderstandes ist bei Clenbuterolgabe nachzuweisen. Es besteht eine statistische Signifikanz ($p < 0,01$) sowohl für die Stunde null, als auch für die erste und dritte Stunde. Die Mittelwerte

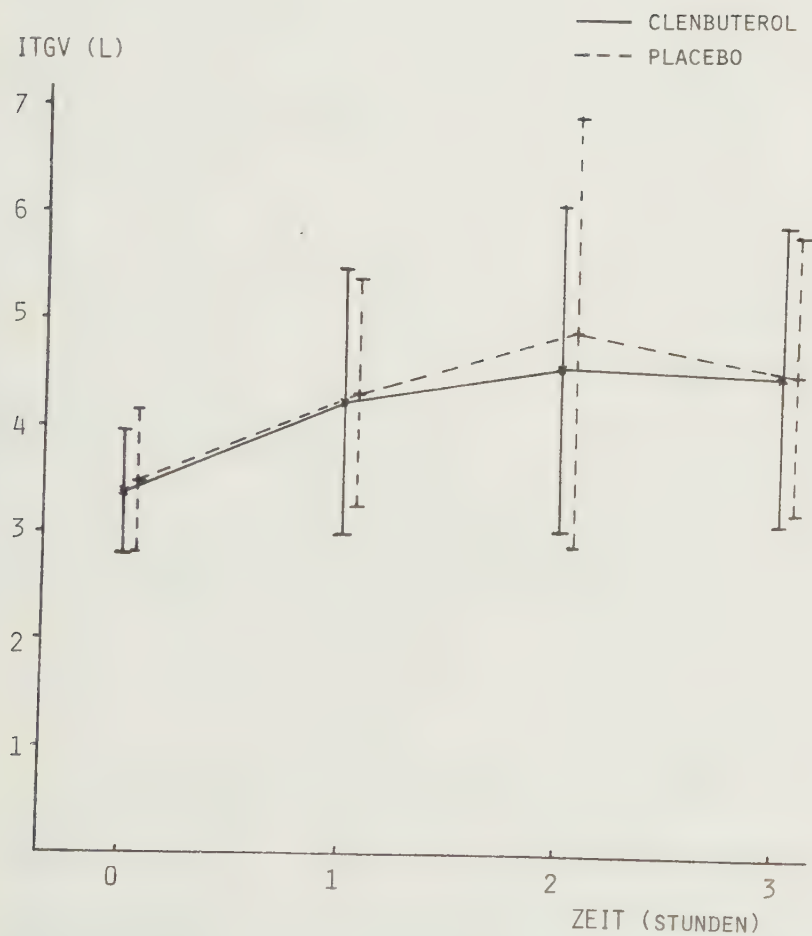


Abb.2a: Verlauf des intrathorakalen Gasvolumens (L).
Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen von
Placebo und Clenbuterol

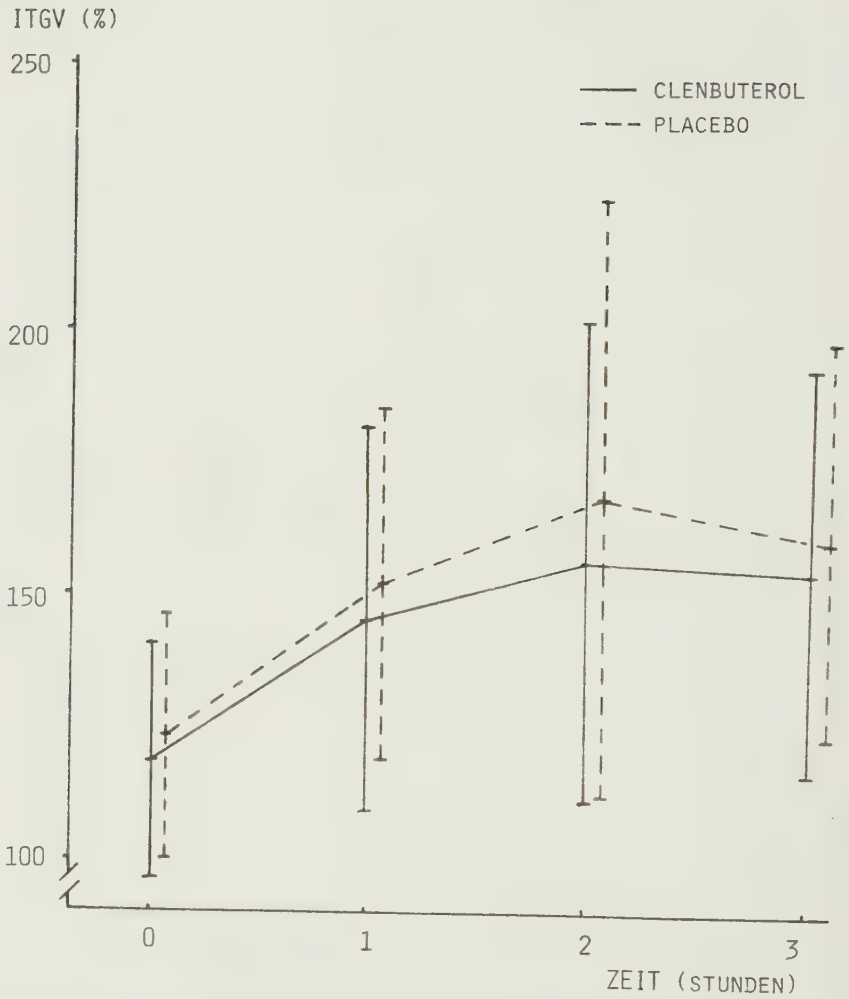
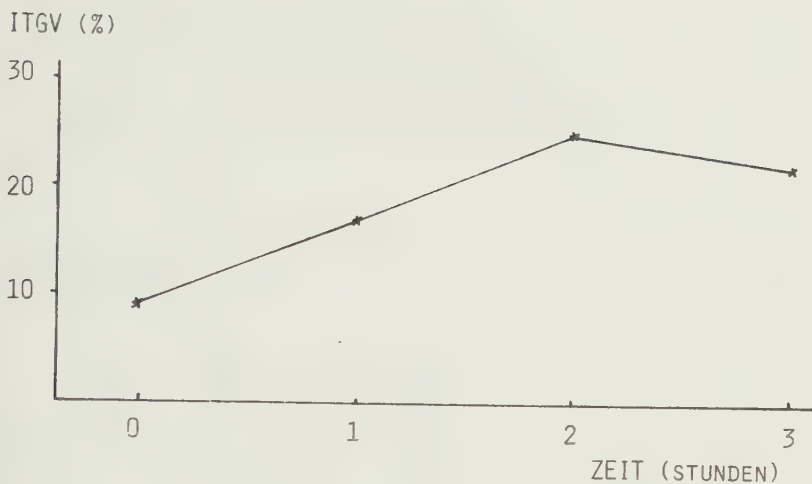


Abb.2b: Verlauf des intrathorakalen Gasvolumens (%). Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen von Placebo und Clenbuterol



SIGNIFIKANZ:

$p < 0,05$

$p < 0,05$

$p > 0,05$

$p \leq 0,01$

Abb.2c: Wirkung von Clenbuterol: Mittelwerte der Differenzen
des intrathorakalen Gasvolumens im intraindividuellen
Vergleich zwischen Placebo- und Clenbuteroltag

Abb.3: Verlauf von RV/TLC x 100 (%). Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen von Placebo und Clenbuterol

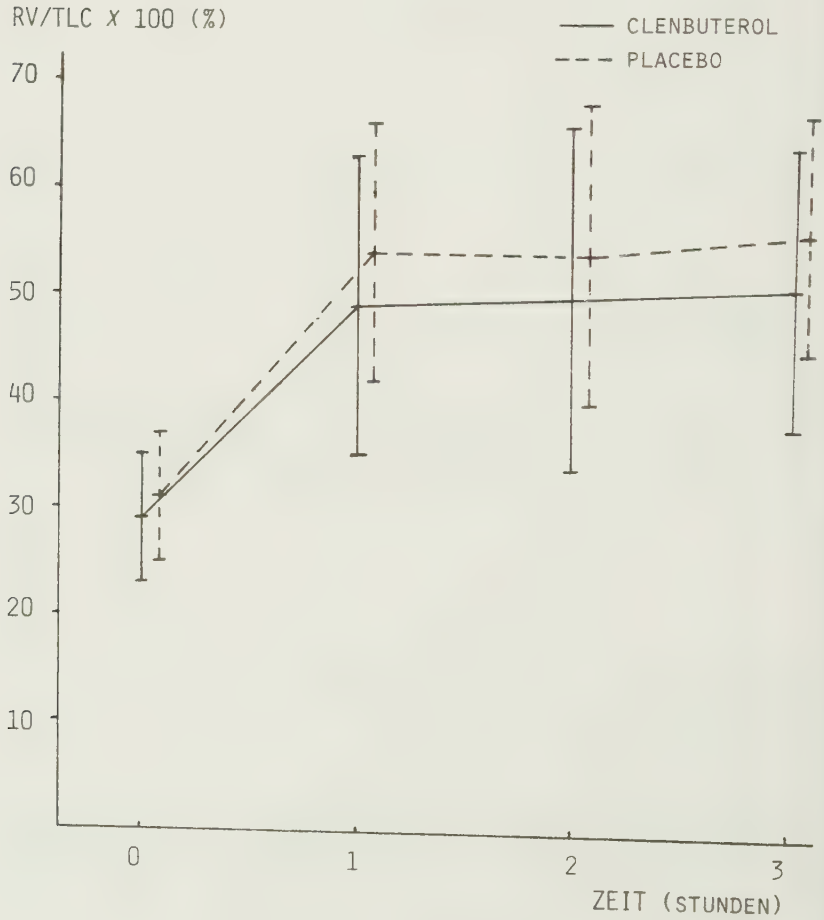


Abb.4a: Verhalten des Atemstoßwertes bei der Wirkprüfung mit Placebo bzw. Clenbuterol nach Allergenprovokation (Mittelwerte und Standardabweichung)

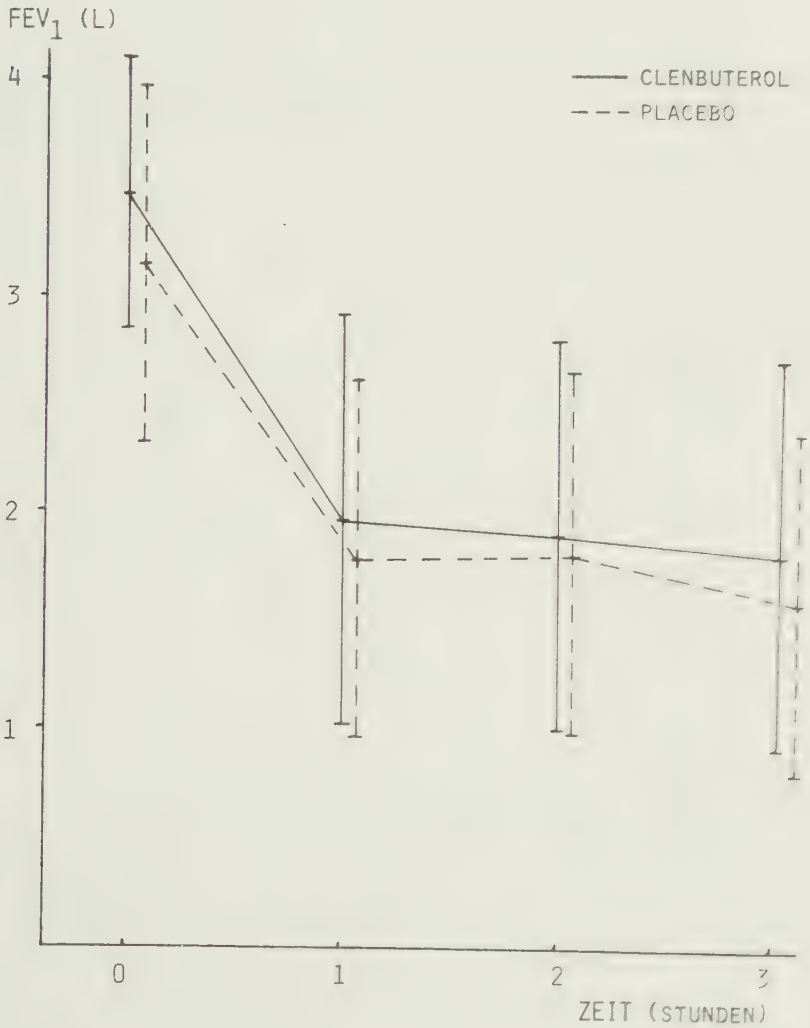


Abb.4b: Verhalten des Tiffeneau-Index bei der Wirkprüfung mit Placebo bzw. Clenbuterol nach Allergenprovokation (Mittelwerte und Standardabweichung)

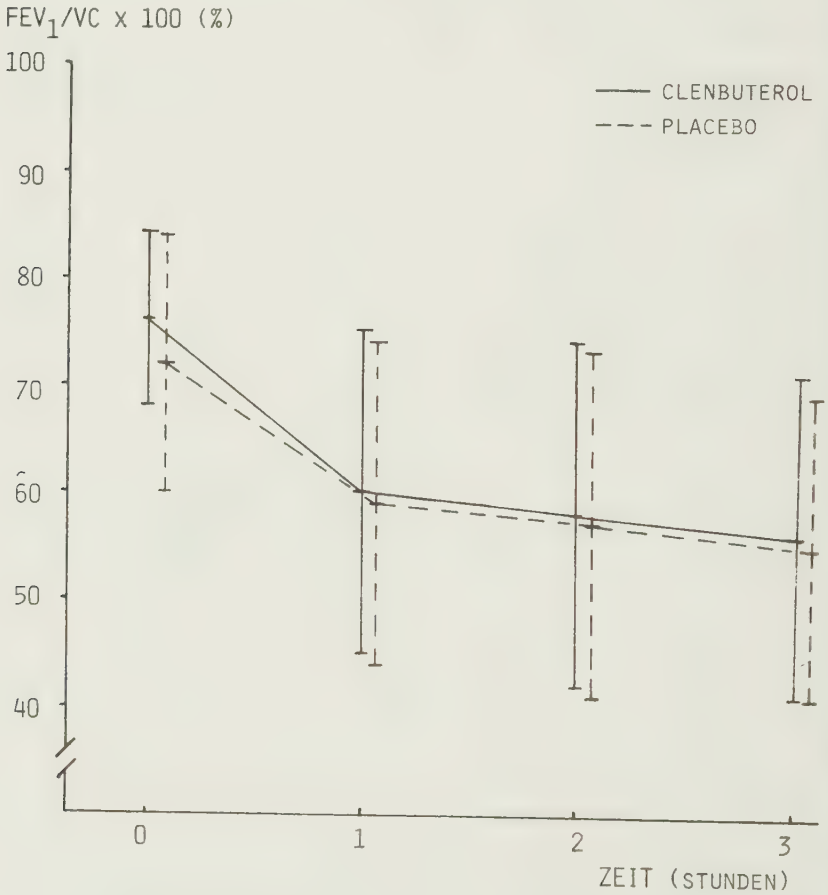
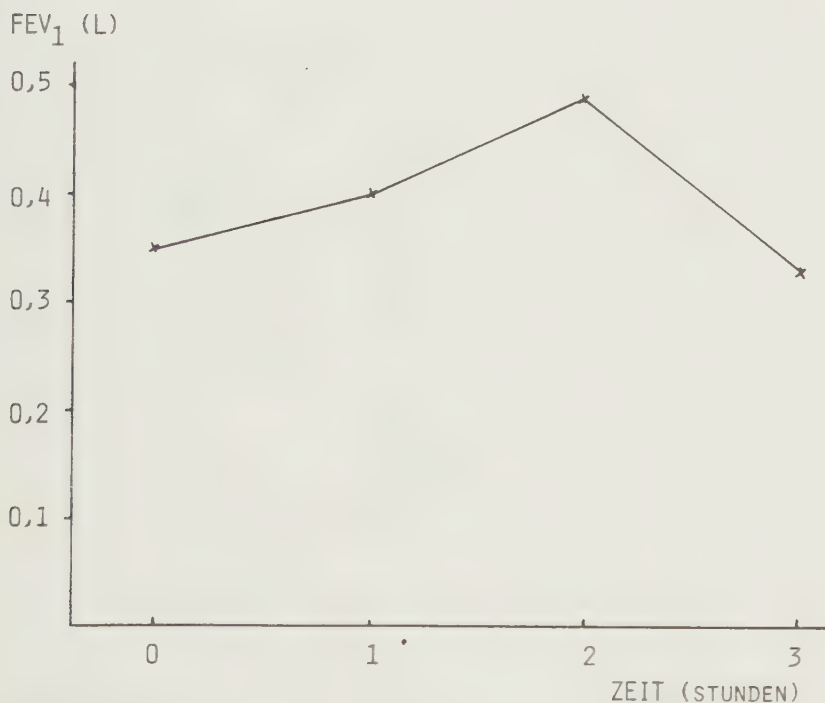


Abb.4c: Wirkung von Clenbuterol: Mittelwerte der Differenz des Atemstoßwertes im intraindividuellen Vergleich zwischen Placebo- und Clenbuteroltag



SIGNIFIKANZ:

$p > 0,05$

$p > 0,05$

$p < 0,02$

$p > 0,05$

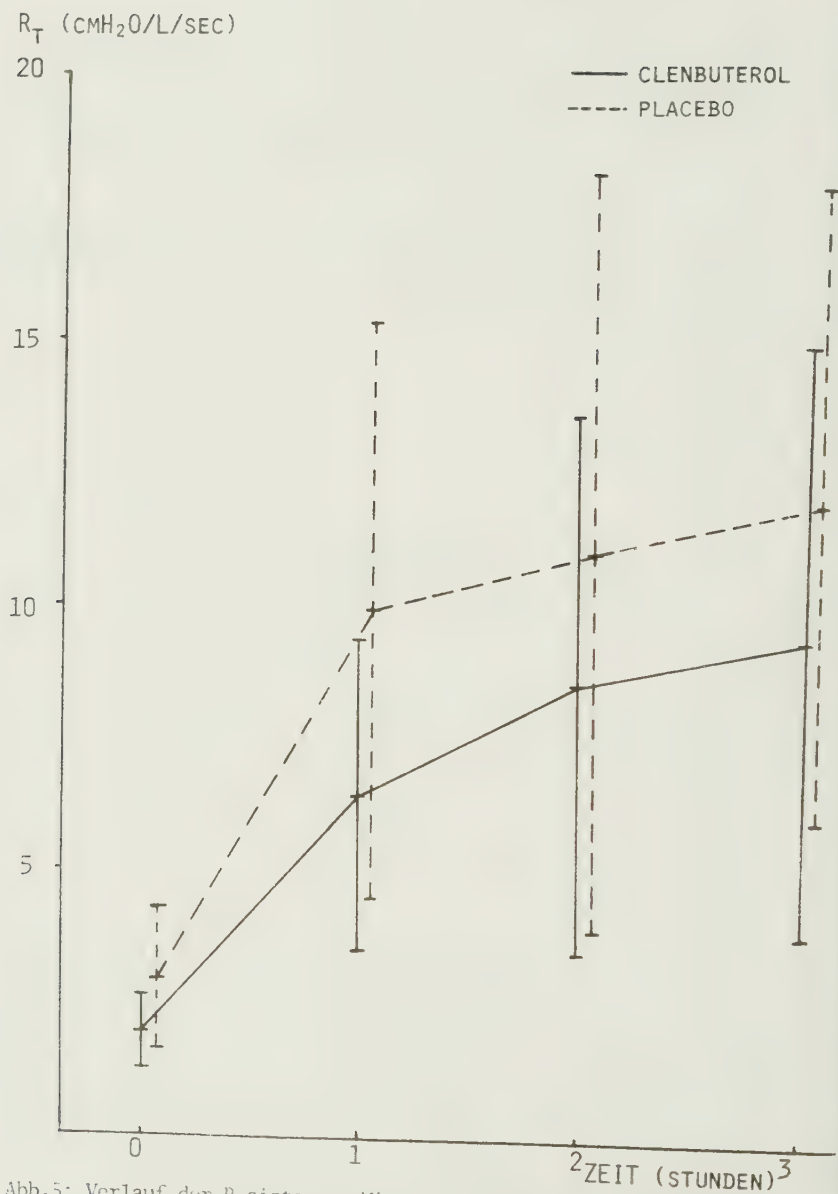
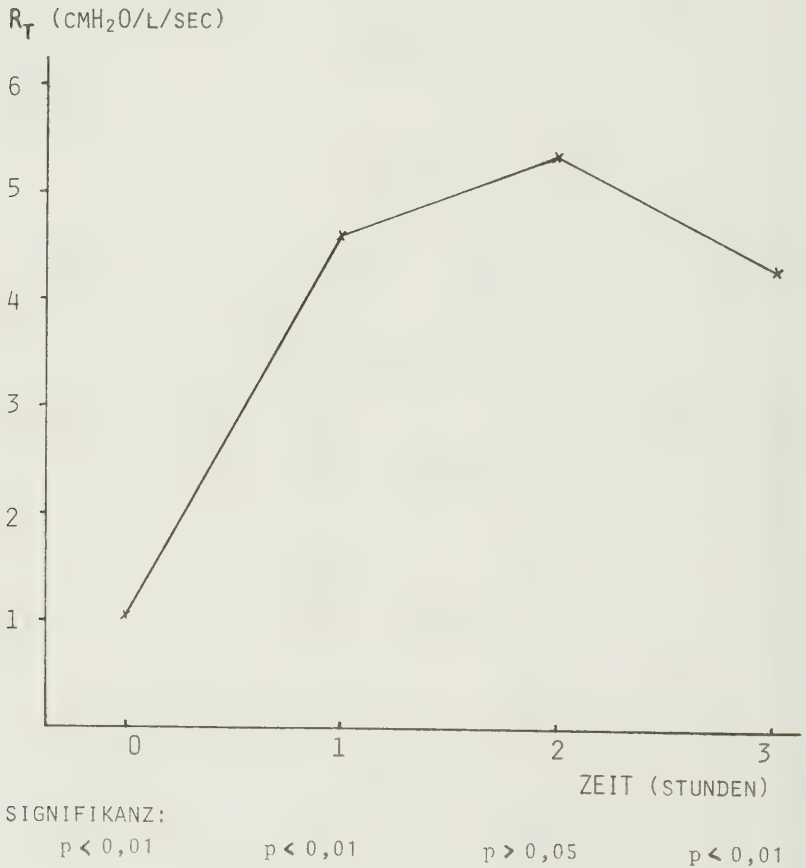


Abb.5: Verlauf der Resistance. Mittelwerte und Standardabweichung der totalen Resistance (R_t) am Placebo- und Clenbuteroltag

der Paardifferenzen (siehe Abb. 6) waren in der Stunde null um $1,04 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$, in der ersten Stunde um $4,58 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$ und in der dritten Stunde um $4,29 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$ niedriger als nach Placebogabe. In der zweiten Stunde zeigte sich keine signifikante Senkung des Atemwegswiderstandes.

Vergleiche zwischen den Mittelwerten der spezifischen Resistance nach Clenbuterol- bzw. Placebogabe (Abb. 7) zeigen deutlich bessere Werte bei Clenbuterolgabe. Die hohen Streuungen der Einzelwerte erschweren aber die Aussage über die therapeutische Wirksamkeit von Clenbuterol. Die Mittelwerte der Differenzen (siehe Abb. 8) zeigen in der Stunde null nur einen Unterschied zugunsten von Clenbuterol von $4,39 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec}$, der sich in der ersten Stunde auf $22,38 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec}$, in der zweiten Stunde auf $29,31 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec}$ und in der dritten Stunde auf $25,38 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec}$ erhöht. Für diese Senkung der spezifischen Resistance nach Clenbuterolgabe besteht eine statistische Signifikanz ($p < 0,01$) in der Stunde null und in der dritten Stunde. In der ersten Stunde besteht eine geringere statistische Signifikanz ($p < 0,05$) und in der zweiten Stunde eine Signifikanz auf dem 2 % Niveau.

Abb.6: Wirkung von Clenbuterol: Mittelwerte der Differenz des intraindividuellen Vergleichs der Resistance zwischen Placebo- und Clenbuteroltag



$R_T \times ITGV$ (CMH₂O SEC)

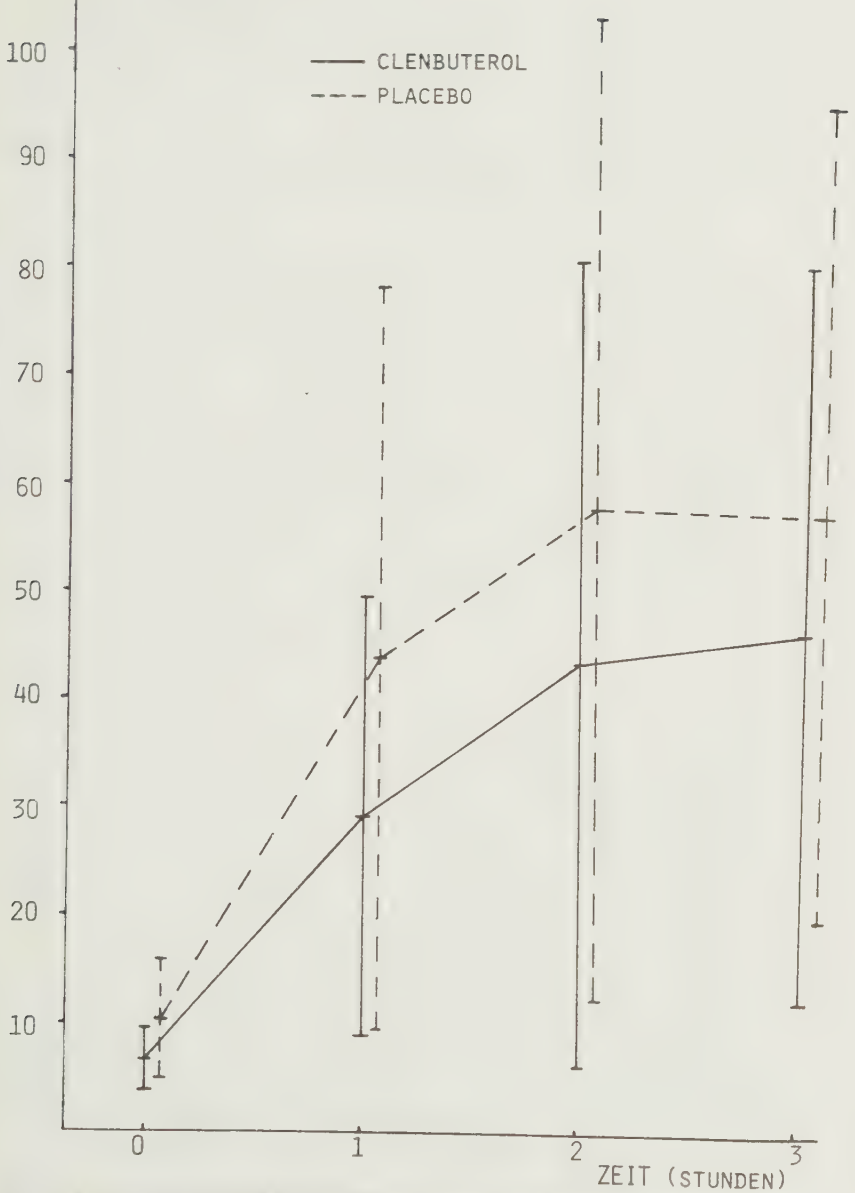
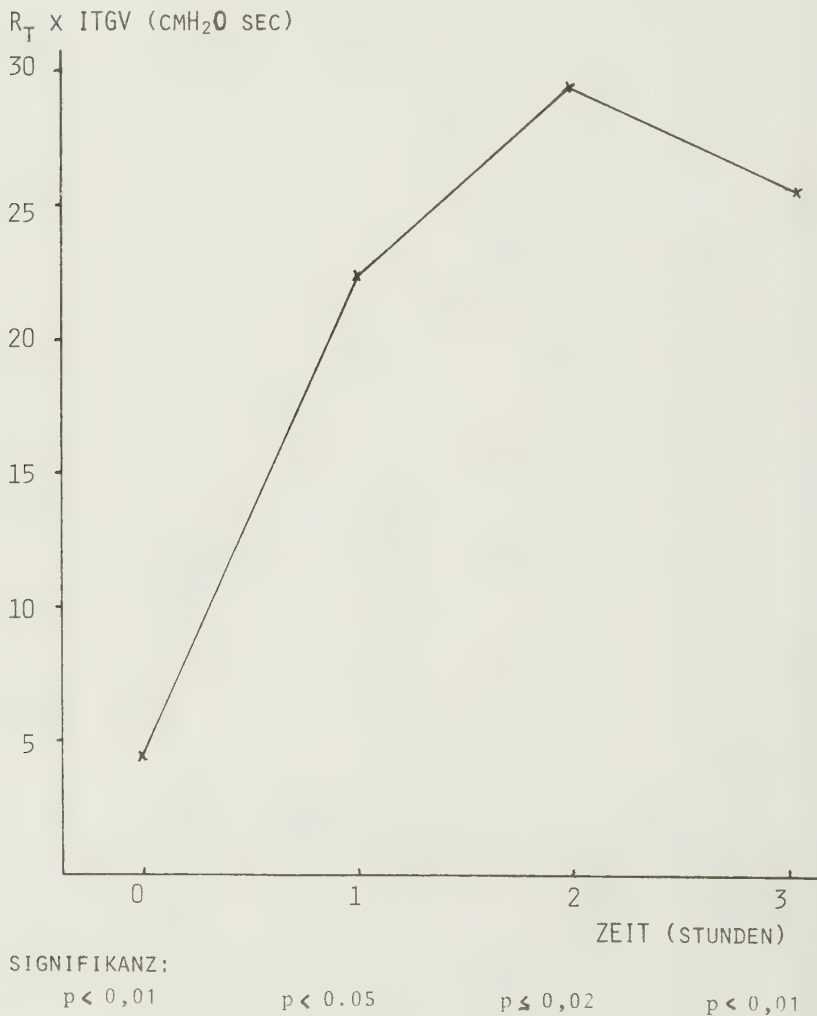


Abb.7: Verlauf der spezifischen Resistance. Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen von Placebo und Clenbuterol

Abb.8: Wirkung von Clenbuterol: Mittelwerte der Differenz des intraindividuellen Vergleichs der spezifischen Resistance zwischen Placebo- und Clenbuteroltag



3.1.2. Verlauf der Kreislaufparameter

3.1.2.1. Herzfrequenz

Im Vortest bestehen signifikante Mittelwertunterschiede auf dem 1 % Niveau. Die Herzfrequenz nahm von 80 Schlägen pro min auf 99 Schläge pro min nach Allergenprovokation zu (siehe Tab. 9).

Der zeitliche Verlauf der Herzfrequenz bei Clenbuterol- bzw. Placebogabe ist gleichartig wie aus Abb. 9 hervorgeht. In der ersten Stunde betrug die Herzfrequenz nach Clenbuterol 106 Schläge pro min und nach Placebo 103 Schläge pro min. Nach der zweiten Provokation betrug der Puls nach Clenbuterol 98 Schläge pro min und nach Placebo 95 Schläge pro min. Ähnlich verhält sich die Herzfrequenz nach der dritten Provokation mit 96 Schlägen pro min bei Clenbuterolgabe und 94 Schlägen pro min bei Placebogabe. Zwischen den beiden Vergleichstagen bestehen keine statistisch gesicherten Mittelwertunterschiede (siehe Tab. 10).

3.1.2.2. Blutdruck

Aus Tabelle 9 ist ersichtlich, daß zwischen den Mittelwerten des systolischen Blutdrucks im Vortest, 122 mmHG vor Provokation und 118 mmHG nach Provokation, kein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Auch beim diastolischen Blutdruck ist kein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$, bei 81 mmHG vor und 75 mmHG nach Provokation festzustellen.

Abbildung 10 zeigt das Verhalten des systolischen Blutdrucks im zeitlichen Verlauf bei Clenbuterol- bzw. Placebogabe. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungstagen festgestellt werden, wie aus Tab. 11 hervorgeht.

Kreislaufparameter	vor Provokation		nach Provokation		Paartest nach Wilcoxon für Paardifferenzen		
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	n	T	p
Herzfrequenz (Schläge/min)	80	12	99	15	17	0	p < 0,01
Blutdruck, systolisch (mmHG)	122	12	118	18	15	41	p > 0,05
Blutdruck, diastolisch (mmHG)	81	7	75	13	12	13,5	p > 0,05

Anzahl der Patienten: 19

Tab. 9: Mittelwerte und Standardabweichungen der Kreislaufparameter im Vortest

n = Anzahl der ungleichen Wertepaare

T = Prüfgröße

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

SD = Standardabweichung

HERZFREQUENZ
SCHLÄGE/MIN

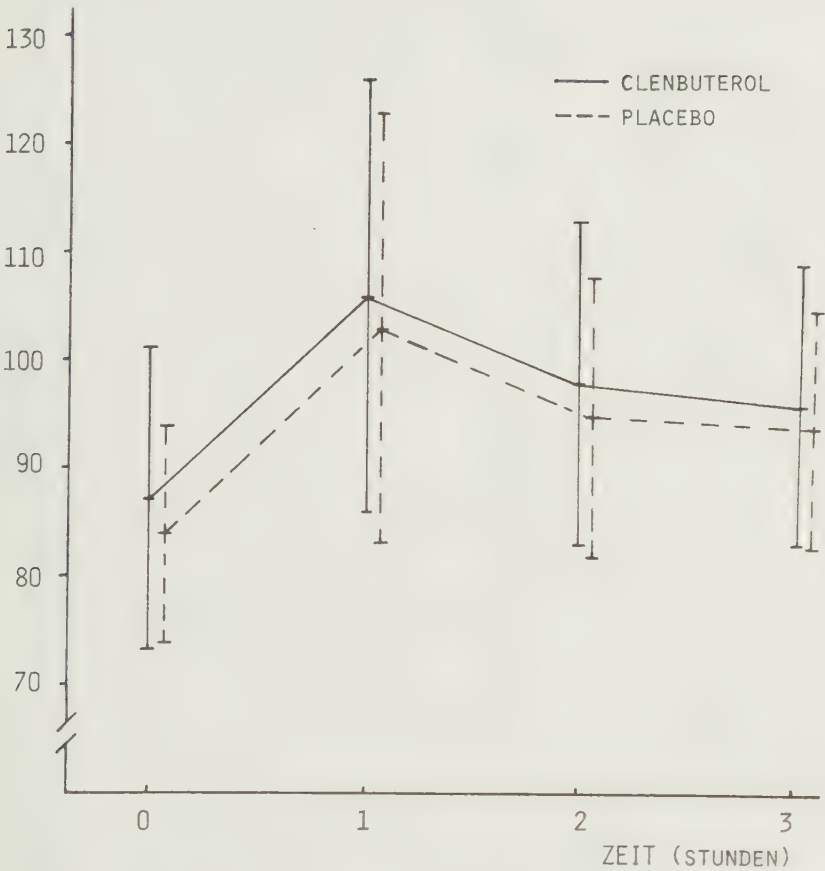
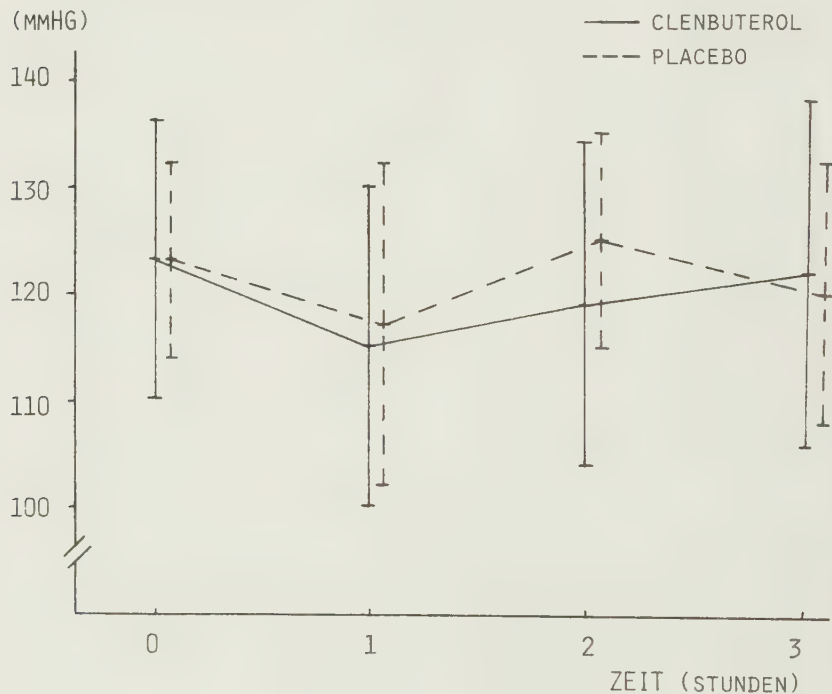


Abb.9: Verlauf der Herzfrequenz. Vergleich zwischen Placebo-
tag und Clenbuteroltag anhand der Mittelwerte und
Standardabweichungen

Abb.10: Verlauf des systolischen Blutdrucks. Vergleich zwischen Placebotag und Clenbuteroltag anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen

SYSTOLISCHER BLUTDRUCK
(MMHG)



Tab. 10: Mittelwerte und Standardabweichung der Herzfrequenz: Vergleich zwischen Placebo und Clenbuterol (SD = Standardabweichung, n = Anzahl der ungleichen Wertepaare, T = Prüfgröße, p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Herzfrequenz Schläge/min	placebo		Clenbuterol		Wilcoxon test f. Paardifferenzen		
	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD	p
Stunde 0	17	84 ±	10	16	87 ±	14	p>0,05
Stunde 1	16	103 ±	20	16	106 ±	20	p>0,05
Stunde 2	11	95 ±	13	15	98 ±	15	p>0,05
Stunde 3	14	94 ±	11	15	96 ±	13	p>0,05

Tab. 11: Mittelwerte und Standardabweichungen des systolischen Blutdrucks: Vergleich zwischen Placebo und Clenbuterol (SD = Standardabweichung, n = Anzahl der ungleichen Wertepaare, p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Blutdruck systolisch (mmHG)	placebo		Clenbuterol		Wilcoxon test f. Paardifferenzen		
	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD	p
Stunde 0	17	123 ±	9	16	123 ±	13	p>0,05
Stunde 1	16	117 ±	15	16	115 ±	15	p>0,05
Stunde 2	11	125 ±	10	15	119 ±	15	p>0,05
Stunde 3	14	120 ±	12	15	122 ±	16	p>0,05

Tab. 12: Mittelwerte und Standardabweichungen des diastolischen Blutdrucks: Vergleich zwischen Placebo und Clenbuterol (SD = Standardabweichung, n = Anzahl der ungleichen Wertepaare, T = Prüfgröße, p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

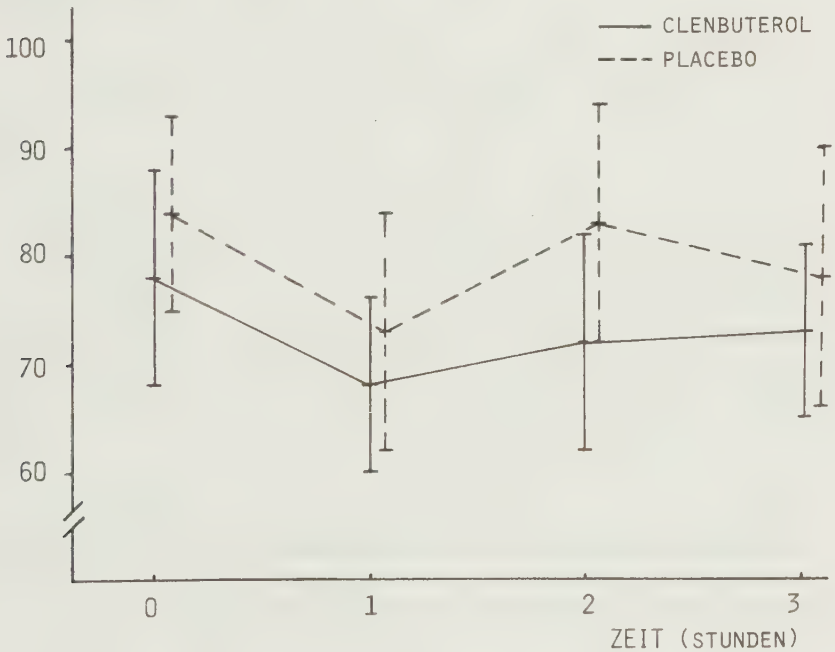
Blutdruck diastolisch (mmHG)	placebo		Clenbuterol		Wilcoxon test f. Paardifferenzen		
	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD	p
Stunde 0	17	84 ±	9	16	78 ±	10	p>0,05
Stunde 1	16	73 ±	11	16	68 ±	8	p>0,05
Stunde 2	11	83 ±	11	15	72 ±	10	p<0,05
Stunde 3	14	78 ±	12	15	73 ±	8	p>0,05

In der Stunde null betrug der systolische Blutdruck sowohl nach Clenbuterol- als auch nach Placebogabe 123 mmHG. In der ersten Stunde fiel er nach Clenbuterolgabe auf 115 mmHG und nach Placebogabe auf 117 mmHG. Nach der zweiten Provokation betrug der systolische Blutdruck nach Clenbuterol 119 mmHG und nach Placebo 125 mmHG. Nach der dritten Provokation konnte bei Clenbuterolgabe ein Blutdruck von 122 mmHG und bei Placebogabe von 120 mmHG gemessen werden.

Beim Vergleich des diastolischen Blutdrucks (siehe Abb. 11 und Tab. 12) ist kein statistisch signifikanter Unterschied in der Stunde Null, Eins und Drei bei Clenbuterol- bzw. Placebogabe zu sehen. Der Mittelwert des diastolischen Blutdrucks betrug in der Stunde Null nach Clenbuterol 78 mmHG und nach Placebo 84 mmHG. In der ersten Stunde fiel er bei Clenbuterolgabe auf 68 mmHG und auf 73 mmHG bei Placebogabe. Für den niedrigen Mittelwert von 72 mmHG bei Clenbuterolgabe nach der zweiten Provokation besteht beim Vergleich mit 83 mmHG bei Placebogabe eine statistische Signifikanz auf dem 5 % Niveau. Nach der dritten Provokation betrug der Mittelwert des diastolischen Blutdrucks nach Clenbuterol 73 mmHG und nach Placebo 78 mmHG.

Abb.11: Verlauf des diastolischen Blutdrucks. Vergleich zwischen Placebotag und Clenbuteroltag anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen

DIASTOLISCHER BLUTDRUCK
(MMHG)



3.1.3. Allgemeinverträglichkeit und Nebenwirkungen

Tabelle 13a, b zeigt die Anzahl der Patienten die während der Untersuchung über Atemnot oder Hustenreiz klagten. Dabei ist festzustellen, daß deutlich mehr Patienten an den beiden Versuchstagen unter Atemnot litten, als während des Vor-testes.

An den beiden Versuchstagen trat bei annähernd der gleichen Zahl von Patienten Atemnot auf. Hinsichtlich des Schweregrades zeigt sich ein Unterschied zugunsten des Clenbuterol-tages, an dem nur 8 Patienten im Gegensatz zu 12 Patienten über schwere Luftnot klagten. Eine mittelschwere Atemnot gaben nach Clenbuterol 10 Patienten im Unterschied zu 4 Patienten nach Placebo an. An beiden Versuchstagen brach je ein Patient wegen Atemnot den Versuch ab. Über Hustenreiz klagten nach Placebo drei Patienten.

Tabelle 14a zeigt die Anzahl der Patienten mit und ohne Nebenwirkungen. Nur drei von insgesamt 17 Patienten hatten unter Clenbuterol keine Nebenwirkungen im Unterschied zur Placebogabe, wo sieben Patienten von 16 über Nebenwirkungen klagten. Über die Art der Nebenwirkungen gibt Tabelle 14b Auskunft. Am häufigsten trat unter Clenbuterol Tremor, gefolgt von Unruhe und Herzklopfen auf. Bei allen anderen angegebenen Nebenwirkungen ist kein Unterschied zwischen Clenbuterol- bzw. Placebogabe festzustellen.

Die Verträglichkeit wurde nach Clenbuterol von fünfzehn Patienten mit "gut" und von zwei Patienten mit "nicht gut" angegeben; hingegen bei der Placebogabe bezeichneten alle siebzehn Patienten die Verträglichkeit mit "gut" (siehe auch Tabelle 15).

Tabelle 13a: Patienten mit Atemnot oder Hustenreiz:
Schweregrad der Beschwerden während der gesamten
Versuchsdauer (mehrfach Nennungen waren möglich)

Vortest	leicht	mittel	schwer	behandelt*	
Atemnot		4	3	7	
Hustenreiz					
Placebotag	leicht	mittel	schwer	Abbruch	behandelt*
Atemnot		4	12	1	17
Hustenreiz		2	1		1
Clenbuteroltag	leicht	mittel	schwer	Abbruch	behandelt*
Atemnot		10	8	1	15
Hustenreiz					

* = notwendige bronchospasmolytische Inhalationstherapie nach Beendi-
gung des Versuchs

	therapierte Atemnot*	Atemnot ohne Therapie	keine Atemnot
Clenbuterol	11	3	2
Placebo	14	1	2

* = notwendige bronchospasmolytische Inhalationstherapie nach Abschluß
der Untersuchung

Tabelle 13b: Anzahl der Patienten mit und ohne Atemnot
während der Wirkprüfung mit Placebo bzw. Clen-
buterol nach Allergenprovokation
(einfach Nennung)

Tab. 14 a: Anzahl der Patienten mit und ohne Nebenwirkungen
Vergleich zwischen Placebo und Clenbuterol

	mit	ohne	Summe
Clenbuterol	14	3	17
Placebo	7	9	16

Tab. 14 b: Art und Schweregrad der Nebenwirkungen

Art der Nebenwirkungen:	Placebo			Clenbuterol		
	leicht	mittel	schwer	leicht	mittel	schwer
Tremor		2		1	8	3
Unruhe					5	2
Herzklopfen					2	1
Rhythmusstörung						1
Müdigkeit		3			1	1
Übelkeit			1		1	2
Erbrechen		1				
Kopfschmerzen		1	2		2	
vagotone Reaktion			2			1

* = notwendige Therapie nach Beendigung des Versuchs

Tab. 15: Verträglichkeit: Vergleich zwischen Placebo und
Clenbuterol

Verträglichkeit	Clenbuterol	Placebo
gut	15	17
nicht gut	2	0

3.2. Biochemischer Teil

3.2.1. Plasmaspiegel der Asthmatiker

Wie aus Tabelle 16 hervorgeht, erfüllten alle untersuchten Patienten die Kriterien für eine positive Provokation. Diese Tabelle wird erneut dargestellt, weil nicht alle oben genannten Patienten am biochemischen Teil dieser Untersuchung teilgenommen haben. Hier konnten nur sieben Patienten untersucht werden.

Für die Lungenfunktionswerte VC in Litern und Prozent, das Verhältnis Residualvolumen Totalkapazität, FEV_1 in Litern, Resistance und spezifische Resistance ergab sich eine statistische Signifikanz auf dem 2 % Niveau.

Tab. 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der Lungenfunktions- und Kreislaufparameter von 7 Patienten vor und nach Allergenprovokation
(SD = Standardabweichung, n = Anzahl der ungleichen Wertepaare, T = Prüfgröße, p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Patienten	vor Provokation		nach Provokation		Rangtest nach Wilcoxon f. Paardifferenzen		
	Mittelwerte	SD	Mittelwerte	SD	n	T	p
VC (l)	4,27	0,94	2,45	0,83	7	0	p < 0,02
VC (%)	98	11	56	13	7	0	p < 0,02
ITGV (l)	3,54	0,77	4,30	0,66	7	3	p > 0,05
ITGV (%)	124	21	150	16	7	3	p > 0,05
RV/TLC · 100 (%)	34	7	60	9	7	0	p < 0,02
FEV ₁ (l)	3,17	0,57	1,46	0,47	7	0	p < 0,02
FEV ₁ /VC · 100 (%)	75	9	62	18	7	4	p > 0,05
P _t (cmH ₂ O/l/sec)	2,94	1,09	12,91	6,59	7	0	p < 0,02
P _t · ITGV (cmH ₂ O·sec)	10,79	6,29	55,51	30,09	7	0	p < 0,02
Herzfrequenz (Schläge/min)	82	8	99	14	7	0	p < 0,02
Blutdruck systolisch (mmHG)	123	14	109	18	6	3	p > 0,05
Blutdruck diastolisch (mmHG)	85	9	73	13	4	0	p > 0,05

3.2.1.1. Prostaglandine

1. Prostaglandin E_2

Es konnten nur Werte über 25 pg/ml Plasma gemessen werden. Zwei Wertepaare lagen sowohl vor als auch nach Provokation im nicht meßbaren Bereich. Bei drei Patienten fiel die Konzentration von PGE_2 nach Allergenprovokation ab, zweimal sogar in den nicht meßbaren Bereich (Abb. 12). Ein Ansteigen der PGE_2 -Konzentration vom nicht meßbaren Bereich vor Allergenprovokation auf meßbare Werte nach Allergenprovokation konnte zweimal beobachtet werden.

2. 6-Keto-PG $F_{1\alpha}$

Der Meßbereich von 6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ begann bei Werten über 60 pg/ml. Alle sieben Konzentrationen von 6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ lagen vor Allergenprovokation im nicht meßbaren Bereich. Nach Allergenprovokation ist zweimal ein Ansteigen der Werte auf 80 und 82 pg/ml (Tab. 17) zu verzeichnen, die restlichen fünf Werte blieben im nicht meßbaren Bereich.

3. 15-keto-13,14-dihydro-PGF $_{2\alpha}$

Es konnten nur Werte über 85 pg/ml gemessen werden.

Bei drei Patienten lag die Konzentration von 15-keto-13,14-dihydro-PGF $_{2\alpha}$ vor der Allergenprovokation im nicht meßbaren Bereich. Insgesamt stieg aber die PGF $_{2\alpha}$ -Konzentration bei sechs Patienten nach Allergenprovokation an (Abb. 13). Lediglich bei einem Patienten fiel die Konzentration von 109 pg/ml auf 91 pg/ml nach Allergenprovokation ab.

Für die statistische Auswertung wurden für die PGF $_{2\alpha}$ -Konzentrationen, die im nicht meßbaren Bereich lagen, der schlechteste Wert, 85 pg/ml, angenommen. Selbst unter dieser Annahme konnte ein signifikantes Ansteigen auf dem 5 % Niveau der 15-keto-13,14-dihydro-PGF $_{2\alpha}$ -Konzentration nach Allergenprovokation festgestellt werden.

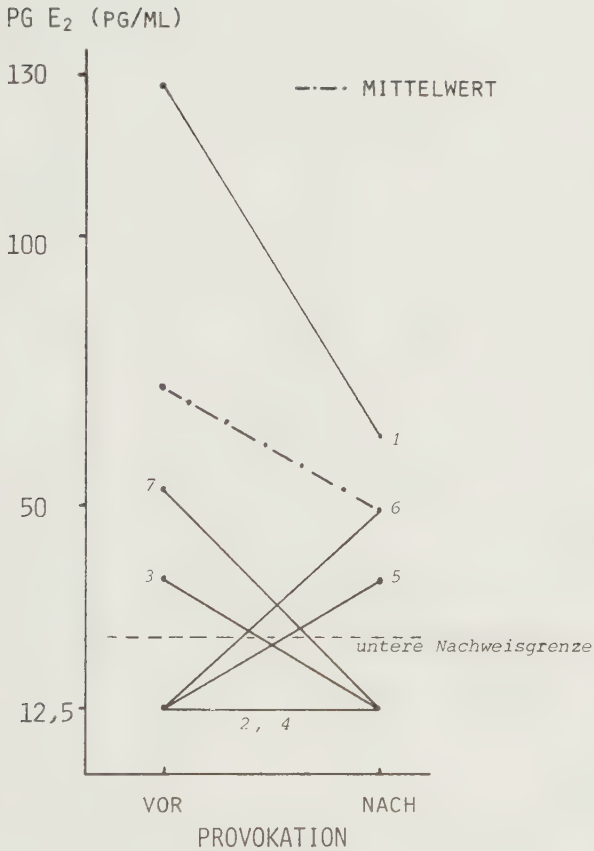


Abb.12: Verhalten der PG E₂ - Plasmaspiegel von sieben extrinsic Asthmatikern vor und nach Allergenprovokation. Bei Patienten, deren Plasmaspiegel unterhalb der Nachweisgrenze von 25 pg/ml lagen, wurde graphisch der Wert 12,5 pg/ml eingezeichnet.

Tab. 17: Plasmaprostaglandin- und Plasmakatecholaminkonzentrationen von 7 Patienten mit extrinsisch Asthma vor und nach Allergenprovokation (n.m. = nicht meßbar, n = Anzahl der ungleichen Wertepaare, T = Prüfgröße, p = Irrtumswahrscheinlichkeit, SD = Standardabweichung)

Patienten Nr.	Thromboxan B ₂ (pg/ml) vor nach Provokation	15-keto-13,14-dihydro-PGF _{2α} (pg/ml) vor nach Provokation	PGE ₂ (pg/ml) vor nach Provokation	6-keto-PGF _{1α} (pg/ml) vor nach Provokation	Noradrenalin (ng/ml) vor nach Provokation	Adrenalin (ng/ml) vor nach Provokation
I	838,5 306,6	n.m. 219	128 63	n.m. 82	0,590 0,330	0,057 0,038
II	35,6 220,8	104 139	n.m. n.m.	n.m. n.m.	0,488 0,836	0,093 0,188
III	287,2 246,2	n.m. 294	36 n.m.	n.m. n.m.	0,355 0,619	0,088 0,235
IV	337,1 206,8	140 233	n.m. n.m.	n.m. n.m.	2,064 0,972	0,273 0,463
V	236,4 466,9	204 264	n.m. 36	n.m. n.m.	1,719 1,264	0,106 0,284
VI	295,0 416,1	109 91	n.m. 49	n.m. n.m.	0,534 0,466	0,247 0,150
VII	664,2 224,9	n.m. 103	53 n.m.	n.m. n.m.	0,427 1,054	0,036 0,128
Mittelwert	384,9 298,3	139 192	72 49	n.m.	0,882 0,792	0,129 0,212
SD	273,2 104	46 81	49 14	n.m.	0,70 0,336	0,093 0,136
	n = 7 T = 11 p > 0,05	n = 7 T = 1,5 0,02 < p < 0,05	n = 5 T = 4,5 p > 0,05		n = 7 T = 13 p > 0,05	n = 7 T = 5 p > 0,05

15-KETO-13,14-DIHYDRO-PG $F_{2\alpha}$
(PG/ML)

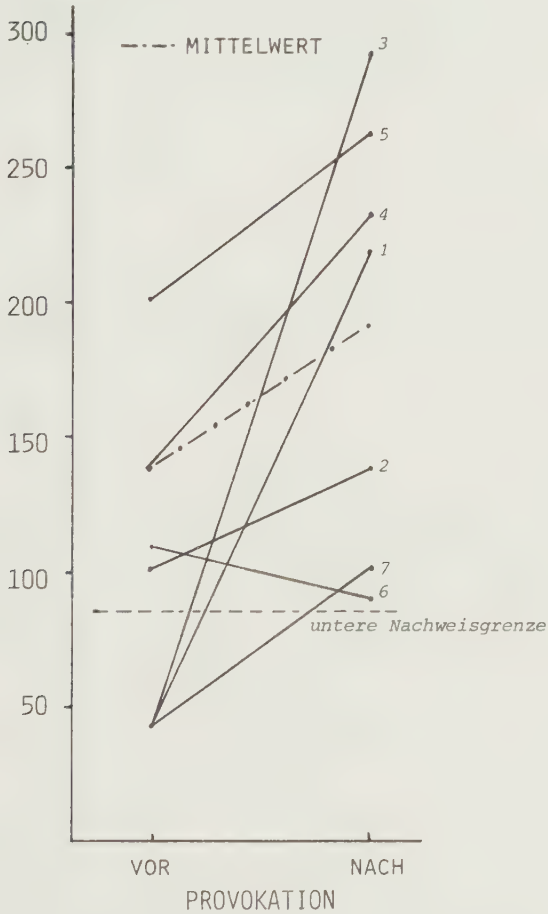


Abb.13: Verhalten der 15-keto-13,14-dihydro-PG $F_{2\alpha}$ - Plasmaspiegel von sieben Patienten mit extrinsic Asthma vor und nach Allergenprovokation. Bei Patienten, deren Plasmaspiegel unterhalb der Nachweisgrenze von 85 pg/ml lagen, wurde graphisch der Wert 42,5 pg/ml eingezeichnet

4. Thromboxan B₂

Bei insgesamt vier Patienten fiel die Thromboxan B₂ Konzentration nach Allergenprovokation ab. Bei drei Patienten stieg sie nach Allergenprovokation an (Abb. 14 und Tab. 17).

3.2.1.2. Katecholamine

1. Noradrenalin

Wie aus Abbildung 15 zu entnehmen ist, fällt der Noradrenalin-Plasmaspiegel bei vier Asthmatikern nach Allergenprovokation ab, bei drei Patienten ist allerdings ein Anstieg zu messen.

2. Adrenalin

Die Abbildung 16 zeigt ein deutliches Ansteigen des Adrenalin-Spiegels bei fünf Patienten nach Provokation, jedoch ist eine statistische Signifikanz auf dem 5 % Niveau nicht nachzuweisen, da bei zwei Patienten ein Absinken zu registrieren war.

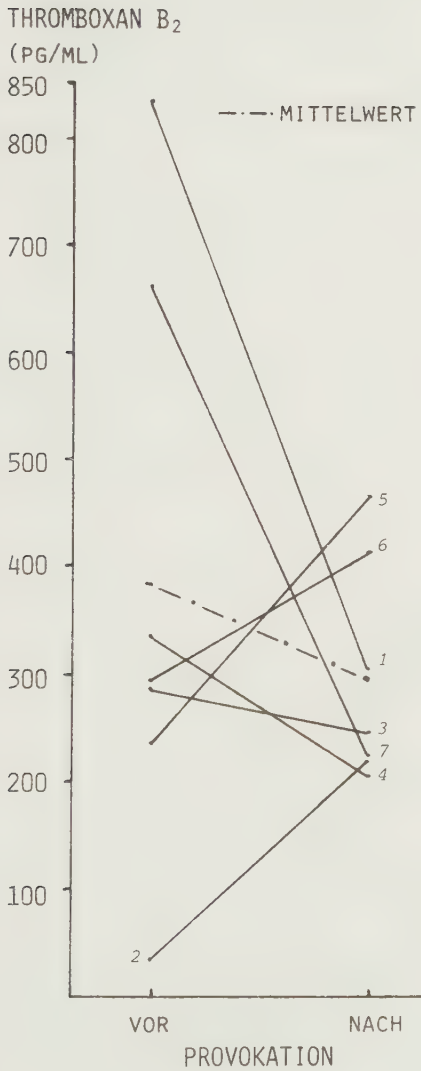


Abb. 14: Verhalten der Thromboxan B₂ - Plasmaspiegel von sieben Patienten mit extrinsic Asthma vor und nach Allergenprovokation

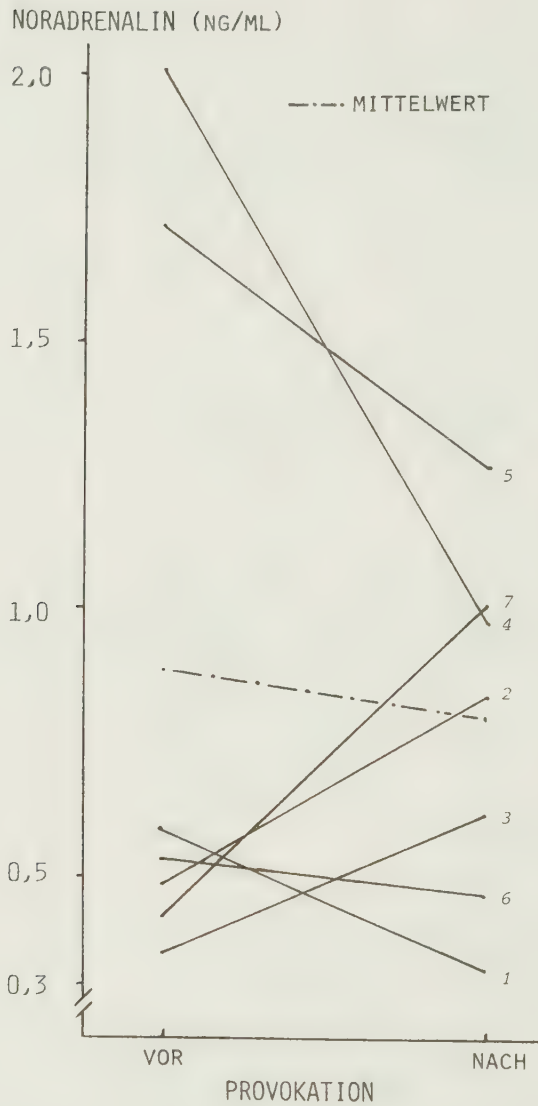


Abb.15: Verhalten der Noradrenalin-Plasma-
spiegel von sieben Patienten mit extrinsic
Asthma vor und nach Allergenprovokation

ADRENALIN (NG/ML)

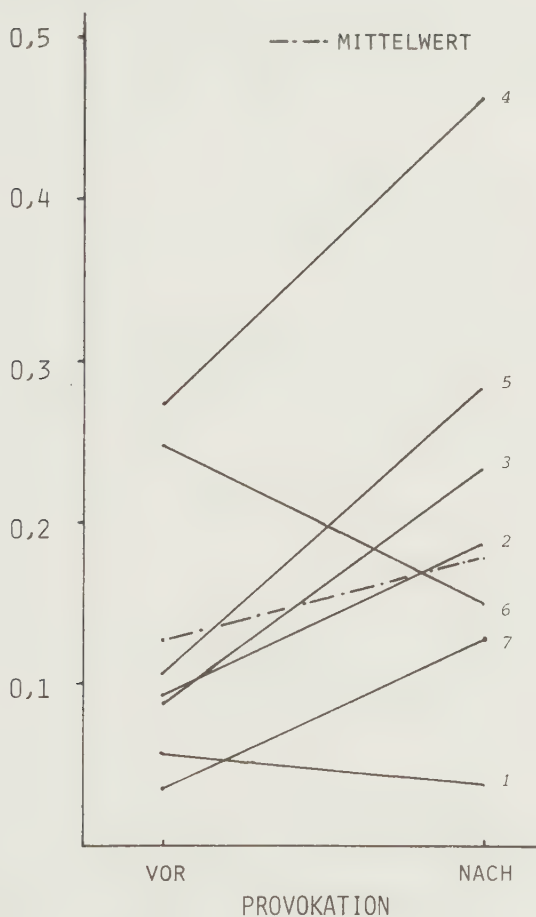


Abb.16: Verhalten der Adrenalin-Plasma-
spiegel von sieben Patienten mit extrinsic
Asthma vor und nach Allergenprovokation

3.2.2. Plasmaspiegel der Normalpersonen

Die Lungenfunktionsausgangswerte der Normalpersonen änderten sich nach Allergenprovokation nicht, insbesondere konnten keine pathologischen Werte gemessen werden (siehe Tab. 18).

3.2.2.1. Prostaglandine

Prostaglandin E_2 , 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ und Thromboxan B_2 wurden nicht untersucht.

Bei der Auswertung der 15-keto-13,14-dihydro-PGF $_{2\alpha}$ zeigte sich keine signifikante Veränderung vor und nach Allergenprovokation. Bei drei Probanden stieg die PGF $_{2\alpha}$ -Konzentration an und bei drei Probanden fiel die PGF $_{2\alpha}$ -Konzentration ab (siehe Abb. 17).

3.2.2.2. Katecholamine

1. Noradrenalin

Wie aus Abb. 18 hervorgeht, fiel bei vier Probanden der Noradrenalin-Plasmaspiegel nach Allergenprovokation ab und bei zwei Probanden stieg er an.

2. Adrenalin

Nach Allergenprovokation sank bei vier Probanden der Adrenalin-Plasmaspiegel und bei zwei Probanden stieg er an (siehe Abb. 19). Eine statistische Signifikanz kann auf Grund der geringen Fallzahl nicht nachgewiesen werden.

Außerdem konnte festgestellt werden, daß sich bei jedem Probanden der Noradrenalin-Plasmaspiegel gleichsinnig zum Adrenalin-Plasmaspiegel verhält (Tab. 19).

Tab. 18: Mittelwerte und Standardabweichungen der Lungenfunktions- und Kreislaufparameter von 6 Normalpersonen vor und nach Allergenprovokation (SD = Standardabweichung, n = Anzahl der ungleichen Wertepaare, T = Prüfgröße, p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Normalpersonen	vor Provokation		nach Provokation		Rangtest nach Wilcoxon für Paardifferenzen		
	Mittelwerte	SD	Mittelwerte	SD	n	T	p
VC (l)	4,64 ±	1,3	4,59 ±	1,24	6	3	p > 0,05
VC (%)	108 ±	13	106 ±	13	5	1	p > 0,05
ITGV (l)	3,71 ±	0,56	3,57 ±	0,61	6	6	p > 0,05
ITGV (%)	133 ±	19	128 ±	19	6	6	p > 0,05
RV/TLC · 100 (%)	30 ±	7	31 ±	8	6	8,5	p > 0,05
FEV ₁ (l)	3,69 ±	0,85	3,66 ±	0,86	6	7	p > 0,05
FEV ₁ /VC · 100 (%)	81 ±	6	81 ±	7	6	7	p > 0,05
R _t (cmH ₂ O/l/sec)	1,60 ±	0,53	1,30 ±	0,28	6	2	p > 0,05
R _t · ITGV (cmH ₂ O · sec)	6,03 ±	2,50	4,73 ±	1,77	6	1	p > 0,05
Herzfrequenz (Schläge/min)	75 ±	9	74 ±	6	3	2	p > 0,05
Blutdruck systolisch (mmHG)	118 ±	19	117 ±	14	4	3	p > 0,05
Blutdruck diastolisch (mmHG)	78 ±	12	79 ±	10	4	4	p > 0,05

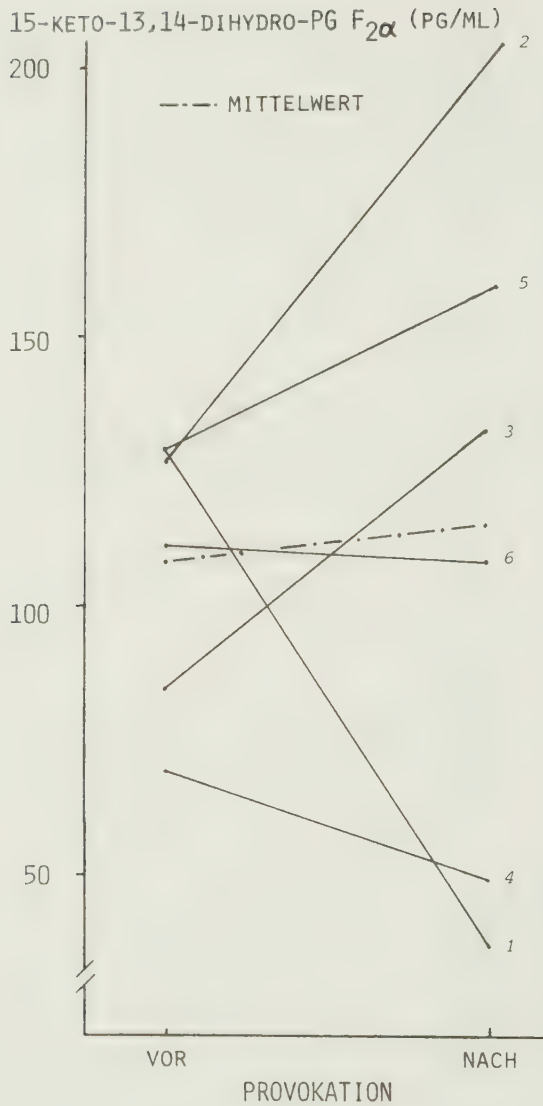


Abb.17: Verhalten der 15-keto-13,14-dihydro-PG $F_{2\alpha}$ - Plasmaspiegel von sechs Normalpersonen vor und nach Allergenprovokation

NORADRENALIN (NG/ML)

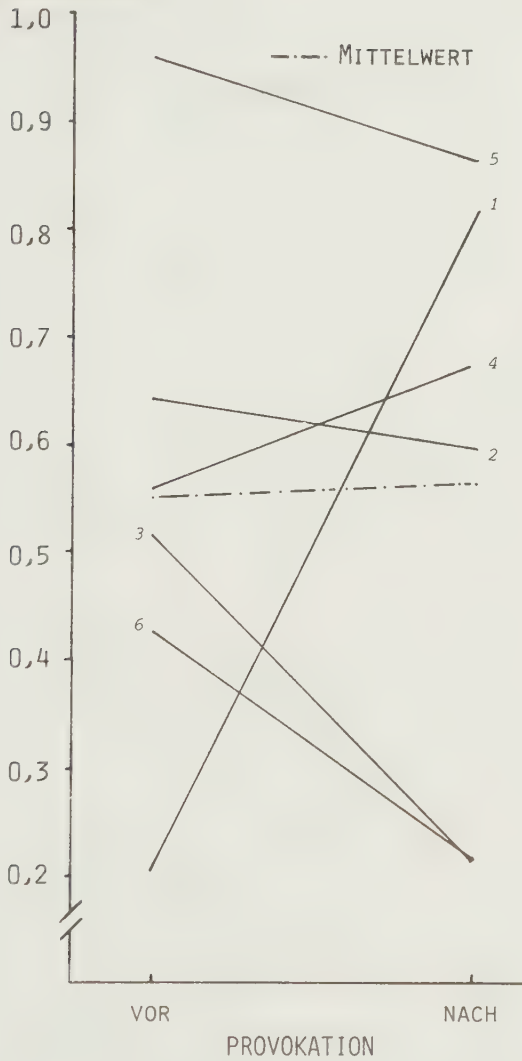


Abb.18: Verhalten der Noradrenalin-Plasma-
spiegel von sechs Normalpersonen vor und
nach Allergenprovokation

ADRENALIN (NG/ML)

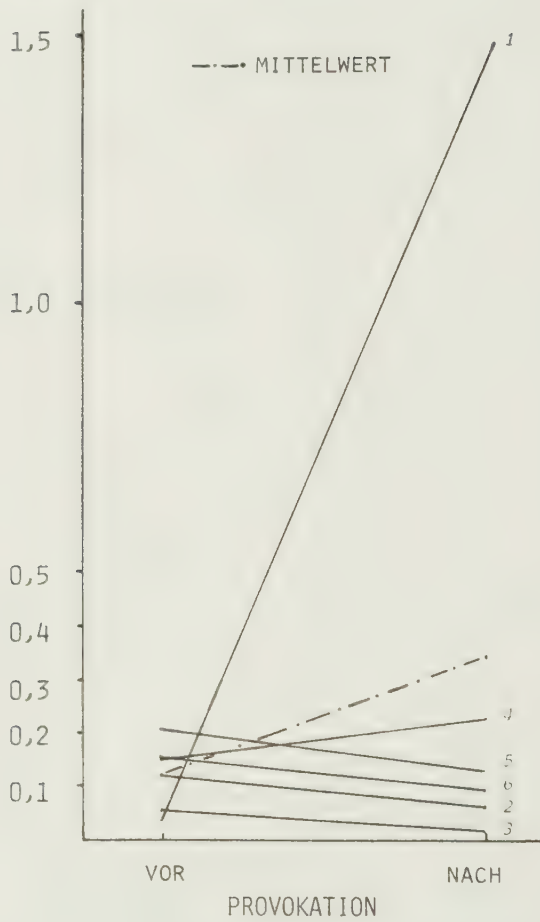


Abb.19: Verhalten der Adrenalin-Plasma-
spiegel von sechs Normalpersonen vor und
nach Allergenprovokation

Tab. 12: 15-keto-13,14-dihydro-PGF₂α⁻, Noradrenalin- und Adrenalinkonzentrationen von 6 Normalpersonen vor und nach Allergenprovokation

(n = Anzahl der ungleichen Wertepaare, T = Prüfgröße, p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Normal- personen Nr.	15-keto-13,14-dihydro-PGF ₂ α ⁻ (pg/ml)		Noradrenalin (ng/ml)		Adrenalin (ng/ml)	
	vor	nach Provokation	vor	nach Provokation	vor	nach Provokation
I	129	37	0,203	0,817	0,038	1,474
II	127	204	0,642	0,598	0,120	0,067
III	88	132	0,514	0,211	0,056	0,016
IV	69	49	0,559	0,673	0,149	0,229
V	129	159	0,958	0,861	0,204	0,131
VI	111	108	0,424	0,213	0,150	0,089
Mittelwert	108	115	0,55	0,562	0,120	0,334
Standardab- weichung	26	64	0,25	0,287	0,063	0,563
	n = 6 T = 9 p = 0,06		n = 6 T = 9 p = 0,06		n = 6 T = 10 p = 0,05	

3.2.3. Vergleich der Plasmaspiegel

Es wurden die prozentualen Veränderungen der Plasmakonzentrationen vor und nach Allergenprovokation auf den Grad ihres Zusammenhangs (r) geprüft.

1. Innerhalb der Patientengruppe

Zwischen den Noradrenalin- und Adrenalinkonzentrationen besteht ein signifikanter Zusammenhang ($r = 0,72$) auf dem 5 % Niveau. Es besteht kein Zusammenhang zwischen den einzelnen Katecholamin- und Prostaglandingruppen, wie folgende Korrelationskoeffizienten zeigen:

15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2 α} mit Noradrenalin $r = 0,02$

15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2 α} mit Adrenalin $r = 0,03$

Thromboxan B₂ mit Noradrenalin $r = 0,18$

Thromboxan B₂ mit Adrenalin $r = -0,03$

Es konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen den Metaboliten Thromboxan B₂ und 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2 α} bei $r = -0,30$ festgestellt werden.

Über die Metaboliten 6-keto-PGF_{1 α} und PGE_{2 α} ist keine Aussage zu machen, da in beiden Gruppen zuviele Werte im nicht meßbaren Bereich lagen und somit nicht genügend Wertepaare vorhanden waren.

2. Innerhalb der Normalpersonengruppe

Zwischen der Noradrenalin- und der Adrenalinkonzentration besteht ein enger Zusammenhang, wie auch der Korrelationskoeffizient $r = 0,98$ zeigt. Diese Korrelation ist bei $p \leq 0,05$ signifikant.

Ein negativer Zusammenhang besteht zwischen den Katecholaminen und dem PGF_{2 α} -Metaboliten. Die Korrelationskoeffizienten betragen bei Noradrenalin mit 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2 α} $r = -0,78$, Adrenalin mit 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2 α} $r = -0,76$ und zeigen eine statistische Signifikanz auf dem 5 % Niveau.

3. Zwischen der Patientengruppe und der Normalpersonengruppe
Es besteht kein Zusammenhang zwischen den gemessenen prozentualen Veränderungen der Plasmakonzentration vor und nach Allergenprovokation zwischen den Normalpersonen und den Asthmatikern. Die einzelnen Korrelationskoeffizienten betragen bei 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} $r = 0$, bei Noradrenalin $r = -0,49$ und bei Adrenalin $r = -0,57$. Es besteht keine statistische Signifikanz.

Beim Vergleich der Mittelwerte der 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} ist festzustellen, daß die Plasma-PGF_{2α}-Konzentration nach Allergenprovokation bei den Asthmatikern 192 pg/ml im Unterschied zu 115 pg/ml bei den Normalpersonen beträgt. Nach Berücksichtigung der hohen Streuung ist jedoch kein statistischer Unterschied festzustellen.

4. DISKUSSION

4.1. Atemphysiologischer Teil

Clenbuterol, ein halogen-substituiertes Phenyläthanolamin, ist eines der neuen beta-2-Sympathomimetika, das im Tierversuch eine ausgeprägte bronchospasmolytische Wirkung zeigt (Engelhardt 1972 als auch 1976). Diese Wirkung hält nach oraler Gabe einige Stunden an und ist in vergleichbaren Dosen dem Isoprenalin, Orciprenalin und Salbutamol um ein Vielfaches überlegen. Die lange Wirkungsdauer wird darauf zurückgeführt, daß Clenbuterol gegenüber der Katecholamin-O-Methyltransferase (COMT) stabil ist.

Neben der bronchospasmolytischen Wirkung verhindert Clenbuterol im Rahmen der anaphylaktischen Reaktion das Freiwerden von Mediatorsubstanzen (Engelhardt 1976) und zeichnet sich durch eine starke flimmeraktivitätsfördernde und sekretolytische Wirkung aus (Iravani und Melville 1974a, b, Iravani et al. 1976 und Merker 1976).

In den bisher veröffentlichten klinischen Prüfungen wurde Clenbuterol hauptsächlich bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen untersucht. Bei der symptomatischen Behandlung des Bronchospasmus gibt es verschiedene Darreichungsformen, von denen Dosieraerosole und Tabletten die wichtigsten sind. Prinzipiell sind Dosieraerosole vorzuziehen, da sie direkt an den Wirkungsort gelangen, rasch wirken und geringere Dosen benötigt werden. Diesen Vorteilen ist entgegenzuhalten, daß manchen Patienten die Handhabung des Dosieraerosols Schwierigkeiten bereitet oder durch Reizung Hustenattacken ausgelöst werden. Weiter wird durch die ständige Verfügbarkeit des Aerosols und die Angst des Asthmaticus vor dem nächsten Asthmaanfall die Abhängigkeit und Gewöhnung gefördert. Durch die unkorrekte Steigerung der Dosis, mehr als drei Hub innerhalb 2 - 3 Stunden, wird nicht die gewünschte Wirkung, sondern lediglich die Nebenwirkung vermehrt. Für eine bronchospasmolytische Basisthe-

rapie, vor allem bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, eignen sich deshalb Tabletten besser, wobei für den Notfall zusätzlich Dosieraerosole verwendet werden sollten.

Bei der oralen Applikation von Clenbuterol führen Dosen ab 0,02 mg zu einem bronchodilatatorischen Effekt, der bei 0,03 - 0,04 mg seine maximale Wirkung erreicht hat und durch höhere Dosierung nicht verbessert werden kann (Curti 1974, Wohlrabe 1977, Del Bono et al. 1977, Baronti et al. 1978 und Brusasco et al. 1978).

Zimmer (1976) untersuchte die Plasmakonzentration nach oraler Einmalapplikation von Clenbuterol (0,02 mg). Unmittelbar nach der Einnahme steigt die Plasmakonzentration steil an, erreicht nach 2 - 3 Stunden ihr Maximum und fällt dann allmählich ab. Noch nach 48 Stunden kann 1/3 der Maximalkonzentration gemessen werden.

Bei der klinischen Prüfung trat die bronchodilatatorische Wirkung des Clenbuterols bereits nach 10 - 15 min auf, die sich bis 30 min steigert und dann zwei bis vier Stunden anhält (Curti 1974, Günthner 1975, Kaik 1975, Del Bono et al. 1977, Wohlrabe 1977, Brusasco et al. 1978, Eder et al. 1979, Kaik et al. 1979 und Tschan et al. 1979). Eine längere Wirkung des Clenbuterols konnte von Baronti et al. (1978) nachgewiesen werden. Die Autoren fanden, daß auch nach acht Stunden die Ausgangslungenfunktionswerte noch nicht erreicht waren.

Bei wiederholter Applikation von Clenbuterol (initial am 1. und 2. Tag 2 x 0,04 mg, ab 3. Tag 2 x 0,02 mg) erreicht der Plasmaspiegel etwa nach drei Tagen die "Steady-State"-Konzentration (Zimmer 1976). Diese Konzentration konnte mit der Erhaltungsdosis von 2 x 0,02 mg gehalten werden und fällt etwa 48 Stunden nach der letzten Einnahme langsam ab.

In der klinischen Prüfung konnten jedoch unter Dauerbehandlung, bei unveränderter Dosierung, die Lungenfunktionswerte nicht weiter verbessert werden. Laumen (1975) sah bei der

Behandlung von Patienten mit obstruktiver Bronchitis nach sechs und zwölf Monaten keinen signifikanten Anstieg der FEV_1 nach Clenbuterolgabe im Vergleich zum Ausgangswert. Dagegen fanden Jilg (1976), Kessler (1975) und Dorow (1978) eine signifikante Senkung des Atemwegswiderstandes bei offenen Langzeituntersuchungen. Kessler (1975) und Jilg (1976) beobachteten bei Patienten mit "asthmoider" Bronchitis nicht nur eine signifikante Besserung der Lungenfunktionswerte, sondern auch eine geringere Anfallsintensität und Anfallshäufigkeit. Diese Verbesserungen waren bei Patienten mit Asthma bronchiale besonders deutlich.

Bei Langzeitapplikation von Clenbuterol kommt es nicht zur Kumulation. Den Beweis dafür erbrachten Lenz et al. (1980), die während einer 21tägigen Behandlung mit Clenbuterol bei exogenen Asthmatikern im Vergleich zu chronischen Bronchitikern und Normalpersonen die c-AMP Spiegel bestimmten.

Sie fanden den erwarteten c-AMP Anstieg, der am 5. Tag das Maximum erreichte. Danach fiel der c-AMP-Spiegel kontinuierlich ab, lag aber am 21. Tag immer noch signifikant über dem Ausgangswert. Die Autoren vermuten, daß im längeren Behandlungsverlauf eine Wirkungsminde rung auftritt, die aber noch näher untersucht werden müßte.

Bei der Prüfung der verschiedenen Applikationsformen von Clenbuterol auf eventuelle Wirkungsunterschiede fand Kreuter (1974) bei gleicher Dosierung keinen Unterschied zwischen Zerbeißkapseln und Tabletten. Dies bestätigte Strietzel (1975), der beim Vergleich von Aerosol, Zerbeißkapseln, Tabletten und Sublingualtabletten keinen statistisch gesicherten Unterschied der Resistan cewerte messen konnte. Ebenfalls keinen Wirkunterschied stellte Winterberg (1975) beim Vergleich verschiedener Inhalationsformen fest.

Die dosisabhängige Wirkung von Clenbuterol verglichen Tschan (1979) nach Inhalation und Curti und Vibelli (1979) nach intravenöser Applikation.

Die Autoren konnten keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Dosen, aber eine signifikante bronchodilatato-

rische Wirkung gegen Placebo feststellen. Im Gegensatz dazu fand Borkenstein (1978) im Doppelblindversuch gegen Placebo eine dosisabhängige Senkung des Atemwegwiderstandes nach Inhalation von Clenbuterol, die erst ab einer Dosis von 0,04 mg die Wirkung des Fenoterol erreicht.

Bei gleicher Dosierung kam es nach Inhalation zu einer stärkeren Bronchospasmolyse als bei oraler Gabe.

Dorow (1977) und Uhl (1974) können bei ihren Untersuchungen im Doppelblindversuch von Clenbuterol gegen Fenoterol keinen signifikant quantitativen Wirkungsunterschied feststellen.

Viele Autoren bestätigen die gute bronchodilatatorische Wirkung von Clenbuterol im Vergleich zu anderen beta-2-Sympathomimetika bei wesentlich niedrigeren Dosierungen.

Salorinne et al. (1975), Taeger (1975) und Anderson und Wilkins (1978) fanden keinen Wirkungsunterschied zwischen Clenbuterol und Salbutamol im Unterschied zu Pasotti et al. (1979), die eine signifikant stärkere Wirkung von Clenbuterol nach drei und sieben Tagen fanden.

Im Vergleich zu Ephedrin HCl konnten Geumei et al. (1979) einen früheren Wirkungseintritt und eine längere Wirkungsdauer von Clenbuterol feststellen.

Eine stärkere Minderung der Obstruktion unter der Therapie mit Clenbuterol-HCl im Unterschied zu einer Kombination aus Theophyllin-Monohydrat und Albuterol

mindihydrochlorid, die auch durch zusätzliche Gabe dieses Kombinationspräparates nicht weiter verbessert werden konnte, veranlaßte Dorow (1979) dazu, von einer Kombinationstherapie zwischen einem beta-2-Sympathomimetika und einem Theophyllin-Äthylendiamin-Präparat abzuraten.

Ebenfalls bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen konnte Baronti et al. (1980) mit 0,03 mg Clenbuterol keinen Unterschied zu Terbutalin feststellen,

im Gegensatz zu Kaik et al. (1979), die mit Einzeldosen von 0,02 mg Clenbuterol eine klinisch relevante und statistisch signifikant stärkere und längere Wirkung von Terbutalin fanden.

Alle hier diskutierten Autoren berichten über eine gute

bronchospasmolytische Wirkung von Clenbuterol, besonders wird auf die lange Wirkdauer und die geringen Nebenwirkungen hingewiesen. Die meisten Autoren untersuchten die Wirkung von Clenbuterol bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, nur wenige bei Patienten mit Asthma bronchiale. Ungenaue Beschreibung der Patientenkollektive, unterschiedliche Voraussetzungen hinsichtlich der Reversibilität des Bronchospasmus, unklare Angaben über die Verabreichung von weiteren Medikamenten und meist kleine Patientenzahlen erschweren die Beurteilung und den Vergleich.

Lediglich Baur et al. (1978) untersuchten an einem gut definierten Patientenkollektiv, bei Patienten mit exogen-allergischem Asthma, die protektive Wirkung einer einmaligen oralen Applikation von 0,02 mg Clenbuterol mit Hilfe des bronchialen Provokationstestes. Die Autoren fanden eine Reduktion der bronchialobstruktiven Sofortreaktion um 48,6 % nach der ersten Provokation eine Stunde nach Clenbuterolgabe und einen geringeren Anstieg der Resistance um 37,4 % nach der 2. Provokation drei Stunden nach oraler Verabreichung von Clenbuterol. Hieraus ziehen die Autoren den Schluß, daß Clenbuterol eine zufriedenstellende protektive Wirkung nach Allergenprovokation zeigt. Doch sollte bei der Bewertung dieses Ergebnisses nicht vergessen werden, daß die Untersuchung erstens als offene Prüfung und zweitens ohne Vergleich zu Placebo durchgeführt wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit unkompliziertem extrinsic Asthma ohne bestehende Veränderungen an den Atemwegen untersucht. Gerade beim Asthma bronchiale, wo nicht nur eine starke subjektive Beeinflussung durch den Patienten besteht, sondern auch der Anfallscharakter starken individuellen täglichen Schwankungen unterliegt, ist es schwierig, objektive und vergleichbare Kriterien für die Beurteilung einer neuen Substanz zu finden. Um unter kontrollierten Bedingungen die Symptome des allergischen Asthma bronchiale zu reproduzieren, wurde der inhalative

Provokationstest mit spezifischen Allergenen gewählt. Zum objektiven Nachweis der Bronchialobstruktion wurden die Methoden der Spirometrie (VC , FEV_1) und der Ganzkörperplethysmographie (R_t , $ITGV$, R_{spez}) angewandt. Als Versuchsanordnung wurde der Doppelblindversuch mit Clenbuterol und Placebo und die randomisierte Zuteilung der Medikationsreihenfolge gewählt, der für die Wirkprüfung von Medikamenten ohne Zweifel am besten geeignet ist. Außerdem wurde zur Vermeidung der interindividuellen Streuung, vor allem bei den respiratorischen Meßwerten, die cross over-Technik gewählt.

In Übereinstimmung mit den oben diskutierten Untersuchungen konnte ebenfalls ein verminderter Anstieg der totalen und der spezifischen Resistance nach Clenbuterolgabe gefunden werden. Für die totale Resistance bestand ein statistisch signifikant verringerter Anstieg im Vergleich zur Placebogabe in der ersten und dritten Stunde nach Medikamenteneinnahme. Der Mittelwert betrug in der ersten Stunde nach Clenbuterolgabe $6,43 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$, nach Placebogabe $9,98 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$, in der zweiten Stunde nach Clenbuterol $8,57 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$ und nach Placebo $11,03 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$. Nach der dritten Provokation, drei Stunden nach Medikamenteneinnahme, stieg die Resistance bei Clenbuterolgabe auf $9,46 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$ und bei Placebogabe auf $12,05 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$.

Auch der statistisch signifikant geringere Anstieg der spezifischen Resistance während der gesamten Untersuchungszeit am Clenbuteroltag deuten auf eine protektive Wirkung von Clenbuterol hin. Ohne Zweifel stellt der spezifische Atemwegswiderstand ein empfindliches Maß für die Obstruktion beim inhalativen Provokationstest dar. Jedoch darf bei der Bewertung dieser Ergebnisse nicht die beträchtliche Streuung bei relativ kleiner Patientenzahl außerachtgelassen werden. Trotzdem können die erheblichen Differenzen der Mittelwerte (Abb. 8) zwischen Clenbuterol und Placebo, die nach der ersten Stunde $22,4 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec}$, nach der zweiten Stunde $29,3 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec}$ und nach der dritten Stunde

25,4 cmH₂O · sec betragen auch nach Berücksichtigung der Streuung nicht einfach mißachtet werden. Mit diesen Ergebnissen allein ist noch kein sicherer klinisch relevanter Schutzeffekt von Clenbuterol bewiesen. Denn alle gemessenen Lungenfunktionswerte weisen nach, daß nach Clenbuterolgabe der Bronchospasmus, hervorgerufen durch die Allergenprovokation, nicht verhindert werden konnte. Außerdem kann bei Betrachtung der Mittelwerte von VC, FEV₁, ITGV und RV/TLC x 100 kein Unterschied nach Allergenprovokation zwischen Placebo und Clenbuterol festgestellt werden. Der statistisch signifikant höhere Atemstoßtest in der zweiten Stunde ist nach Berücksichtigung der Streuung und bei Würdigung der Differenz von nur 0,49 l oder 7 % (Abb. 20) als klinisch nicht relevant anzusehen. Das Gleiche gilt für die statistisch signifikant niedrigeren Werte des ITGV in der Stunde Null 0,29 l, in der ersten Stunde 0,51 l und in der dritten Stunde 0,65 l (Abb. 21).

Bei der Interpretation der gemessenen Lungenfunktionswerte, anhand der Mittelwerte und der Ergebnisse statistischer Berechnungen, ist die große Streuung bei relativ kleiner Fallzahl zu berücksichtigen. Vorliegende Ergebnisse zeigen, daß auch bei einer hohen Dosierung von Clenbuterol, 2 x 0,04 mg, bei exogen-allergischen Asthmatikern nach Allergenprovokation keine zufriedenstellende protektive Wirkung im Vergleich zu Placebo eintritt. Eine ausreichende gastrointestinale Resorption ist bei einer Meßzeit von drei Stunden nach der zweiten Tabletteneinnahme anzunehmen (Zimmer 1976), wobei die erste Tabletteneinnahme vor mindestens 12 Stunden erfolgte.

Die orale Verabreichungsform ist sicherlich bei chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen zur Vermeidung von nächtlichen Asthmaanfällen als notwendige Basistherapie sinnvoll. Bei saisonal bedingtem allergischen Asthma dagegen scheint Clenbuterol nach vorliegenden Ergebnissen als Prophylaxe für die Zeit der Allergenexposition keinen ausreichenden Schutz zu geben.

Abb.20: Wirkung von Clenbuterol: Mittelwerte der Differenz des intraindividuellen Vergleichs der relativen Sekundenkapazität zwischen Placebo- und Clenbuteroltag



SIGNIFIKANZ:

$p > 0,05$

$p > 0,05$

$p \leq 0,01$

$p \leq 0,05$

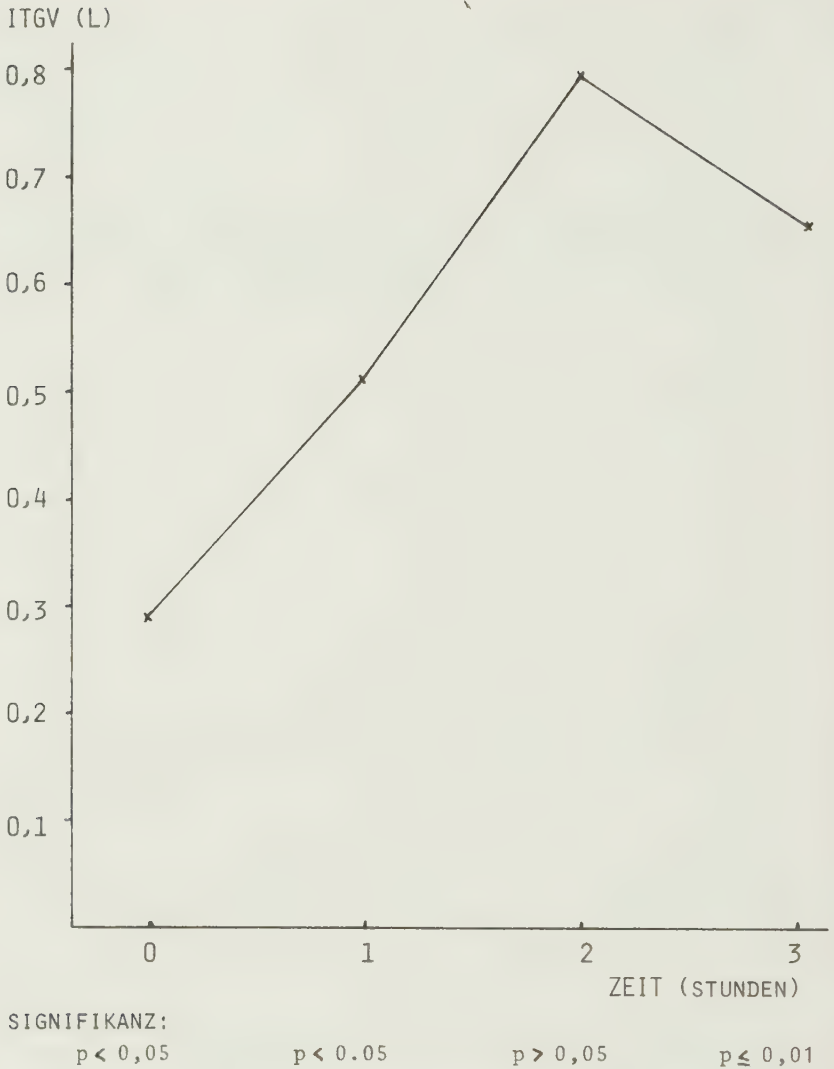


Abb.21: Wirkung von Clenbuterol: Mittelwerte der Differenz des intraindividuellen Vergleichs des intrathorakalen Gasvolumens(L) zwischen Placebo- und Clenbuteroltag

Die objektiven Ergebnisse stimmen mit den subjektiven Angaben der Patienten über ihre Symptome und den klinischen Eindruck während der Versuchsdauer überein. So klagten von sechzehn Patienten vierzehn über Atemnot, nachdem sie am Clenbuteroltag provoziert wurden. Bei elf Patienten war sogar eine bronchospasmolytische Inhalationstherapie nach Beendigung der Untersuchungen notwendig. Lediglich zwei Patienten gaben am Clenbuteroltag keine Luftnot an, wovon ein Patient auch am Placebotag keine Atemnot hatte.

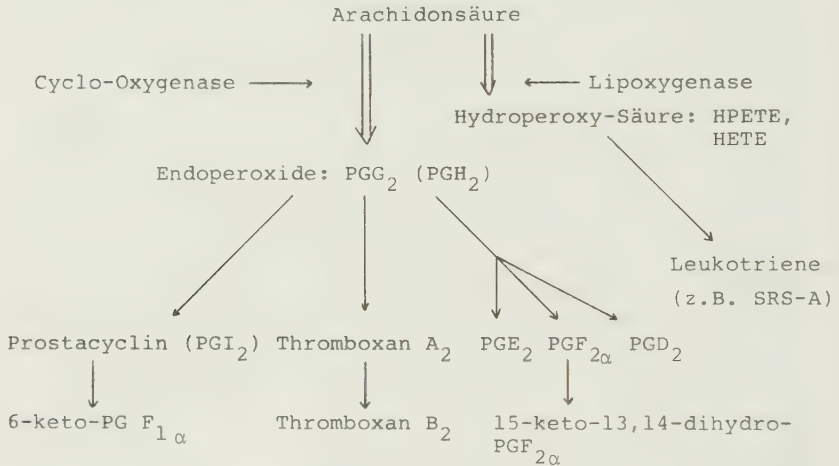
Am Placebotag klagten von 17 Patienten 15 über Luftnot, wovon 14 eine bronchospasmolytische Therapie nach Abschluß der Untersuchungen benötigten. Zwei Patienten hatten keine Luftnot (siehe Tab. 13b). Die bei vorliegender Untersuchung beobachteten Nebenwirkungen, vor allem der deutlich nachweisbare Fingertremor wurde auch von anderen Autoren (Laumen 1975, Jilg 1976, Wohlrabe 1977, Anderson und Wilkins 1977, Kaik et al. 1979, Pasotti et al. 1979 und Baronti et al. 1980) beschrieben; diese waren tolerierbar, bis auf einen Patienten, der aus diesen Gründen den Versuch abbrach.

Die ebenfalls erfragte Verträglichkeit von Clenbuterol wurde meist als "gut" bezeichnet, was durch alle zuvor diskutierten Untersuchungen ebenfalls bestätigt wird.

Das von Kaik (1975) und Jilg (1976) beobachtete geringe Absinken der Herzfrequenz und des Blutdrucks kann nicht bestätigt werden, ebenso das von Hufnagel (1974) gemessene Absinken des diastolischen Blutdrucks.

4.2. Diskussion des biochemischen Teils

Die Cyclo-Oxydation der Arachidonsäure in der Lunge (Abb. unten) führt zu einer großen Vielfalt von gegensätzlich wirkenden Produkten, z.B. PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, Prostacyclin und Thromboxan (Austen und Orange 1975, Engineer et al. 1978).



Der Mechanismus der Prostaglandinfreisetzung in der Lunge beim Asthmaanfall ist nicht ganz klar. Bekannt ist, daß die Prostaglandine sowohl Einfluß auf den bronchomotorischen Tonus, die pulmonalen Gefäße als auch auf die Mastzelle haben. Es wird vermutet, daß durch eine direkte Wirkung der Prostaglandine auf die Mastzellen erniedrigte PGE_2 -Konzentrationen und vor allem aber erhöhte $\text{PGF}_{2\alpha}$ den c-AMP-Spiegel senken können und dadurch die Antigen-induzierte Freisetzung der Mediatoren verstärken (Austen und Orange 1975). Die besondere Empfindlichkeit der Luftwege von Asthmatikern auf inhaliertes $\text{PGF}_{2\alpha}$ legt die Vermutung nahe, daß eine erhöhte Empfindlichkeit der irritant-Rezeptoren vorliegt. Es wird weiter diskutiert, daß eine Erregung der irritant-Rezeptoren über die Erhöhung des c-GMP-Spiegels in der Mastzelle zur

Reflexbronchokonstriktion führt. Da zwischen c-AMP und c-GMP ein entgegengesetzter Effekt besteht, führt die Verschiebung dieses Verhältnisses zur Freisetzung von Mediatoren (Austen und Orange 1975).

Untersuchungen von Yen et al. (1976) zeigten, daß die Sensibilisierung von Meerschweinchenlungen, in vitro und in vivo, signifikant $\text{PGF}_{2\alpha}$ und Metaboliten ansteigen läßt und zu einem abnehmenden Verhältnis von $\text{PGE}/\text{PGF}_{2\alpha}$ führt. Ein ähnliches Ergebnis brachte die Histaminperfusion. Durch Blockierung der Histaminrezeptoren fanden die Autoren, daß eine Stimulation von H_1 -Rezeptoren hauptsächlich zur Synthese von $\text{PGF}_{2\alpha}$ führt und die Stimulation von H_2 -Rezeptoren die Synthese von PGE ansteigen läßt. Weiter kamen die Autoren zu dem Ergebnis, daß die Freisetzung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Lungenparenchym größer ist als die von PGE , in der Trachea dagegen mehr PGE als $\text{PGF}_{2\alpha}$ freigesetzt wird.

Dies bestätigen Szczeklik et al. (1977), die davon ausgehen, daß auch beim Menschen mehr $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Lungenparenchym, aber PGE gewöhnlich in der Bronchialwand vorkommt.

Wenig bekannt ist allerdings, welche Zelltypen im Lungenparenchym für die Produktion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ verantwortlich sind. Bei ihren in vitro Untersuchungen an menschlichem Lungengewebe fanden Adkinson et al. (1980), daß die Mastzellen selbst nicht der Ort der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Produktion sein können, da nach Histaminstimulation $\text{PGF}_{2\alpha}$ viel geringer anstieg als nach Allergenprovokation. Bekanntlich reagieren die Mastzellen sehr sensibel auf Histaminprovokation. Die Autoren sind der Ansicht, daß möglicherweise aus bis jetzt unbestimmten Lungenparenchymzellen nach Stimulation $\text{PGF}_{2\alpha}$ produziert und freigesetzt wird, nachdem diese durch Mastzellmediatoren aktiviert wurden.

Lo und Karim (1977) stellten die Hypothese auf, daß durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ neben der Konstriktion auch die Freisetzung eines relaxierenden prostaglandinähnlichen Stoffes induziert wird. Bei ihren Untersuchungen an der isolierten Meerschweinchen-trachea fanden sie eine beständige, dosisabhängige in drei

Phasen ablaufende Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$. Einer anfänglichen flüchtigen Kontraktion folgt eine Relaxation und danach kommt es zu einer längerdauernden Kontraktion. Diese relaxierende Wirkung wird nicht durch H_2 -Rezeptoren und auch nicht durch adrenerge Rezeptoren übermittelt. Auch ist diese relaxierende Wirkung nicht der PG E-Fraktion zuzuschreiben.

Der entgegengesetzte Effekt, die dilatatorische Wirkung von PGE_2 und die konstriktorische von $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf den bronchialen Tonus ist gut bekannt (Smith et al. 1975, Mathé et al. 1977). Ein Ungleichgewicht dieser beiden Prostaglandine scheint bei der Pathogenese des Asthma bronchiale eine Rolle zu spielen. Ebenfalls scheinen Katecholamine, durch ihre Beeinflussung der Mediatorfreisetzung bei der allergischen Reaktion, diese Rolle zu modifizieren (Mathé und Levine 1973).

In der vorliegenden Untersuchung konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen der Wirkung von Prostaglandinen und Katecholaminen nachgewiesen werden. Auch wurde kein Zusammenhang zwischen den Lungenfunktionswerten und den gemessenen Plasmakonzentrationen festgestellt. Bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse darf allerdings nicht vergessen werden, daß hier wie auch bei vielen anderen Autoren, die Untersuchung an einem kleinen Patientenkollektiv ($n = 7$) durchgeführt wurde.

Als wesentliches Ergebnis dieser Arbeit ist der Nachweis für das signifikante Ansteigen der 15-keto-13,14-dihydro- $\text{PGF}_{2\alpha}$ nach Allergenprovokation zu sehen. Dies stimmt mit der Untersuchung von Gréen et al. (1974) überein, die bei extrinsisch Asthmatikern Typ 1 eine vermehrte Freisetzung von 15-keto-13,14-dihydro- $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Plasma nach Allergenprovokation fanden (Plasmakonzentration vor und nach Provokation 31 ± 6 bzw. 125 ± 27 pg/ml). Die Autoren stellten eine Korrelation zwischen der Intensität des Asthmaanfalls und der Plasma-Prostaglandin-Konzentration fest. Dieses kann durch die hier vorliegende Untersuchung nicht bestätigt werden.

In Übereinstimmung mit Okazaki et al. (1978) konnte auch in dieser Untersuchung kein signifikanter Unterschied der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Plasmaspiegel bei allergischen Asthmatikern während der anfallsfreien Zeit und gesunden Probanden gefunden werden. Im Gegensatz dazu fanden Okazaki et al. (1974) und Nemoto et al. (1976) bei Asthmatikern während der anfallsfreien Zeit erhöhte $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Serumspiegel im Vergleich zu Normalpersonen gleichen Alters und Geschlecht.

Übereinstimmend werden aber von beiden Autoren (Nemoto et al. 1976, Okazaki et al. 1978) signifikant höhere PGE-Spiegel bei Asthmatikern als bei Normalpersonen gefunden.

In vorliegender Untersuchung kann keine signifikante Aussage über das Verhalten der PGE_2 -Spiegel vor und nach Allergenprovokation gemacht werden. Tendenziell könnte aber von einem Absinken der PGE_2 -Spiegel nach Provokation gesprochen werden, da die Konzentrationen von drei Patienten nach Provokation absinken, bei zwei Patienten ansteigen und bei weiteren zwei Patienten im nicht meßbaren Bereich liegen.

Die absoluten Zahlen der gemessenen Prostaglandinspiegel bei Patienten mit Asthma bronchiale und bei gesunden Probanden haben sicherlich keinen Vergleichswert, da nicht nur die verschiedenen Autoren mit unterschiedlichen Bestimmungsmethoden, sondern auch einige im Unterschied zu dieser Untersuchung mit Serum arbeiteten (Dray et al. 1975).

Anscheinend geben auch die einzeln gemessenen Prostaglandinspiegel für sich betrachtet keine ausreichende umfassende Erklärung für die Rolle der Prostaglandine und ihrer Metaboliten in der Lunge und den Bronchien. So vermutet Okazaki et al. (1978) eher eine Regulatorrolle der Prostaglandine beim Asthma wegen des von den Autoren gemessenen höheren Verhältnisses der PGE/PGF bei Asthmatikern im Vergleich zu Normalpersonen. Die Autoren halten es für denkbar, daß eine vermehrte PGE-Synthese und Freisetzung als ein kompensatorischer Mechanismus zu interpretieren ist, der entweder die Mediatorenfreisetzung reguliert oder/und den Broncho-

spasmus vermindern könnte. Dagegen meinen Nemoto et al. (1976), daß das von ihnen gemessene höhere Verhältnis PGF/PGE bei Asthmatikern im Unterschied zu Normalpersonen, möglicherweise auf die bedeutende Rolle der Prostaglandine im Hinblick auf das überempfindliche Bronchialsystem von Asthmatikern auf unspezifische Reize zu sehen ist.

Ein weiterer Untersuchungspunkt der vorliegenden Arbeit war das Verhalten der Thromboxan B_2 -Konzentration beim allergischen Asthma.

Thromboxan B_2 -entstanden aus dem instabilen Metaboliten der Arachidonsäure Thromboxan A_2 (Samuelsson 1976) - hat auf die glatte Muskulatur des Respirationstraktes von Meer-schweinchen eine geringere Wirkung als $PGF_{2\alpha}$ (Dawson et al. 1976), da Thromboxan B_2 durch schnelle Metabolisierung seine volle pharmakologische Wirkung nicht entfalten kann. Im Unterschied dazu finden Svensson et al. (1977), daß Thromboxan A_2 eine bedeutend stärkere Wirkung als $PGF_{2\alpha}$ und PGH_2 hat. Diese stärkere kontraktile Wirkung von Thromboxan A_2 an glatten Muskeln des Respirationstraktes wird von Berti et al. (1981) bestätigt. Thromboxan A_2 wird auf Antigenreiz im Lungenparenchym gebildet und in sensibilisierten Meer-schweinchenlungen steigt die Synthese auf Histamin und SRS-A Reiz an (Engineer et al. 1978). Einmal freigesetzte endogene Produkte der Cyclo-Oxygenase scheinen die Freisetzung von Histamin und SRS-A zu hemmen. Dieses negative feedback, das während der Anaphylaxie die freigesetzten Prostaglandine auf die weitere Mediatorenfreisetzung ausüben, beruht möglicherweise auf einer Interaktion mit cyclischen Nukleotiden (Engineer et al. 1978). Auch Berti et al. (1981) vermuten eine unbekannte Interaktion zwischen Mediatoren und Stoffwechselprodukten der Arachidonsäure, da β -adrenerge Verbindungen über ein Ansteigen des intrazellulären c-AMP Spiegels die Thromboxan A_2 Synthese nicht reversibel hemmen können.

Die vorliegende Untersuchung ergab nicht nur eine breite

Streuung der Thromboxan B_2 -Konzentration vor und nach Allergenprovokation, sondern auch verschiedene Verlaufsrichtungen der Plasmaspiegel, die eine Interpretation der Ergebnisse erschweren. Außerdem bestand auch keine Korrelation zu anderen Prostaglandin- oder Katecholaminspiegel und zum Ausmaß der Bronchokonstriktion.

Morris et al. (1980) fanden bei ihrer Untersuchung mit Asthmapatienten, die mit Bronchospasmus auf Belastung reagierten, im Vergleich zu Normalpersonen und Asthmatikern ohne Bronchokonstriktion deutlich erhöhte Thromboxan B_2 -Spiegel nach Belastung. Die größte Thromboxankonzentration fiel mit dem maximalen Bronchospasmus zusammen. Asthmatiker, die nicht mit Bronchospasmus auf Belastung reagierten, hatten nur leicht höhere Thromboxan B_2 -Werte als gesunde Probanden. Bei beiden stieg die Thromboxankonzentration nach Belastung gering an, jedoch lagen die Werte der Normalpersonen in Ruhe und während der Belastung am niedrigsten. Weiter verglichen die Autoren Plasma-Konzentrationen von Normalpersonen und Asthmatikern aus venös und arteriell abgenommenem Blut. Hier fanden sie im Plasma aus arteriellem Blut höhere Thromboxan B_2 -Werte als im Plasma aus venösem Blut.

Die Bestätigung, daß die menschliche Lunge die Fähigkeit besitzt, Prostaglandine in ihre Metaboliten umzuwandeln, erbrachten Jose et al. (1975) durch Messen der $PGF_{2\alpha}$ -Differenz nach einer Lungenpassage bei herzkatheterisierten Patienten mit und ohne Lungenerkrankungen. Die mittlere transpulmonale Differenz betrug bei Patienten ohne Lungenerkrankungen $77 \pm 4 \%$ und stimmt weitgehend mit Tierversuchen überein, bei denen während einer einfachen Lungenpassage 90 - 98 % der PGE und PGF in ihre meist weniger biologisch aktiven Metaboliten verwandelt wurden.

Eine mögliche Verbindung zwischen der Symptomatologie des menschlichen Asthma bronchiale und einem stabilen Metaboliten von Prostacyclin, 6-keto- $PGF_{1\alpha}$, sahen Dawson et al. (1976). Sie entdeckten eine spasmogene Wirkung von 6-keto-

PGF_{1α} an glatten Muskeln des Respirationstraktes von Meer-schweinchenlungen. Über die Synthese von Prostacyclin, einem labilen Prostaglandin, aus intakten menschlichen endothe-lialen Zellen berichten Weksler et al. (1978), allerdings nur in Bezug auf die Blutgerinnung. Bei Gefäßwandläsionen verhindert Prostacyclin die Thrombozytenaggregation und Serotoninausschüttung und ruft eine Vasodilatation hervor. Dies bestätigen Moncada und Vane (1978), wobei Hyman et al. (1978) bei Untersuchungen am Hundeherzen die vasodilatato-rische Wirkung von Prostacyclin mit der von PGE₂ gleich-setzen, aber keine ähnlich starke Wirkung von 6-keto-PGF_{1α} finden konnten. Insgesamt bestehen jedoch große Speziesun-terschiede bei der Wirkung von Prostacyclin.

Bei der vorliegenden Untersuchung konnte nur bei zwei Patien-ten nach Allergenprovokation ein meßbarer Anstieg der 6-keto-PGF_{1α}-Konzentration gemessen werden. Bei diesen zwei Patien-ten konnte interessanterweise gleichzeitig mit dem Anstieg des 6-keto-PGF_{1α}-Plasmaspiegels ein Blutdruckabfall (RR < 100 mmHG) festgestellt werden.

Eine hypotensive Wirkung von Prostacyclin fanden auch Szczeklik et al. (1978), die sowohl nach inhaliertem als auch nach intravenöser Gabe von Prostacyclin eine Vasodila-tation und eine Auflösung von Thrombozytenaggregaten fest-stellten.

Keine Änderung der Lungenfunktionswerte zeigte sich bei Pa-tienten mit Asthma bronchiale und bei gesunden Probanden nach Inhalation von Prostacyclin. Auch die intravenöse Gabe von Prostacyclin bei gesunden Probanden blieb ohne Wirkung auf die Lungenfunktionswerte (Szczeklik et al. 1978). Im Gegensatz dazu stellten Bianco et al. (1978) eine ausge-prägte Schutzwirkung von inhaliertem Prostacyclin bei Pa-tienten mit intrinsic Asthma nach Provokation mit H₂O-ultra-schall vernebelt und Patienten mit extrinsic Asthma nach belastungsinduzierter Bronchokonstriktion fest. Die Auto-ren fanden bei ihrer Einfachblinduntersuchung gegen Placebo jedoch keine direkte bronchodilatatorische Wirkung nach in-

haliertem Prostacyclin und 20-methyl-PGI₂. Bei der Inhalation von 6-keto-PGF_{1α} bei einem Patienten nach Belastungsprovokation konnte keine protektive Wirkung festgestellt werden. Eine geringe Irritation des Pharynxbereiches durch das Prostacyclin-Aerosol konnte bei allen Patienten beobachtet werden.

Eine besondere Empfindlichkeit der Atemwege von Patienten mit Asthma bronchiale auf inhaliertes PGF_{2α} fanden Mathé et al. (1973) und Smith et al. (1975). Auf versprühtes Histamin dagegen reagierten Patienten mit Asthma bronchiale nur wenig empfindlicher als gesunde Probanden (Smith et al. 1975). Es konnte auch keine Korrelation zwischen zunehmender Empfindlichkeit, Alter, Asthmatyp oder Behandlung festgestellt werden. Dagegen untersuchten Szczeklik et al. (1977) die Reaktion von PGF_{2α}, Histamin und PGE₂ bei verschiedenen Formen des Asthma bronchiale. Patienten mit Aspirin-induziertem Asthma tolerierten höhere Dosen von PGF_{2α} als Patienten mit extrinsic Asthma Typ 1, allerdings reagierten sie schneller auf gleich hohe Dosen von Histamin. Patienten mit Infekt-Asthma benötigten höhere Dosen von PGF_{2α} und Histamin als extrinsic Asthmatiker. Es bestand kein Unterschied zwischen der Reaktion auf PGF_{2α} zwischen Patienten mit Infekt-Asthma und Aspirin-Asthma. Die Auslösung des Aspirin-induzierten Asthmas durch die wahrscheinliche Hemmung von PGE (Morley et al. 1980), erklärt die schnelle Reaktion dieser Patienten auf Histaminprovokation, da ein möglicher Mangel von PGE die Freisetzung von Histamin steigert und somit den Asthmaanfall beschleunigt (Austen und Orange 1975). Dieser Mechanismus wird weiter durch die schnelle broncholytische Reaktion bei Aspirin-induziertem Asthma auf die Inhalation von PGE₂ bestätigt. Im Gegensatz zu den anderen Patientengruppen, die erst nach 30 - 60 min mit einer Bronchodilatation auf PGE₂ reagierten (Kawakami et al. 1973), kam es bei den Aspirin-induzierten Asthmatikern direkt nach Inhalation zur Bronchodilatation; diese Patienten

hatten auch signifikant bessere Lungenfunktionswerte. Die beschriebene ausgeprägte Bronchialreaktion bei Aspirin-induziertem Asthma unterscheidet diese von anderen Asthmatikern.

Die unterschiedliche Verteilung und Wirkung an der Bronchialmuskulatur lassen auf einen Einfluß der Prostaglandine auf die physiologische Kontrolle des bronchialen Tonus und auf die Pathogenese des Asthmas schließen. Das meinen Smith et al. (1975), nachdem sie die Lungenfunktionswerte von Asthmatikern und gesunden Probanden nach Inhalation von PGE_2 bzw. $\text{PGF}_{2\alpha}$ untersucht hatten. Nach Inhalation von PGE_2 war bei den Normalpersonen eine geringere Bronchodilatation zu messen, als bei Patienten mit Asthma bronchiale. Die antagonistische Wirkung von PGE_2 nach der Inhalation von $\text{PGF}_{2\alpha}$ wurde bestätigt, da sich die Lungenfunktionswerte nach $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induzierter Bronchokonstriktion bei gesunden Probanden durch Inhalation von PGE deutlich verbesserten. Auch Isoprenalin hatte im Unterschied zu disodium cromoglycate eine präventive Wirkung auf die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induzierte Bronchokonstriktion. Versuche, durch Prostaglandin-Synthesehemmer der so verursachten Bronchokonstriktion vorzubeugen, sind nicht zufriedenstellend. So konnten Smith und Dunlop (1975) nach Indomethacin keine Hemmung der Antigenprovokation bei Patienten mit extrinsic Asthma Typ 1 und keinen Schutzeffekt bei exercise-induced Asthma nach Belastungsprovokation feststellen. Zum gleichen Ergebnis kamen Schachter et al. (1978), die keinen Unterschied zwischen Placebo und den Prostaglandin-Synthesehemmern Indomethacin und Aspirin nach belastungsinduziertem Asthma sahen.

Über unterschiedliche Wirkung von PGE_1 und PGE_2 berichten Kawakami et al. (1973), die eine signifikante Abnahme der Resistance nach Inhalation von PGE_2 bei Patienten mit Asthma bronchiale und chronischer Bronchitis fanden, aber keine Änderung des Atemwegswiderstandes nach PGE_1 beobachten konnten. Eine mögliche therapeutische Anwendung von PGE als Aerosol beim Asthma ist zur Zeit nicht zu vertreten, da starke Reizwirkungen im Pharynxbereich nach Inhalation bei

den meisten Patienten auftraten (Kawakami et al. 1973, Smith et al. 1975, Szczeklik et al. 1977).

Obgleich in dieser Untersuchung kein Zusammenhang zwischen den untersuchten Prostaglandingruppen und den einzelnen Katecholaminen festgestellt werden konnte, sollte der These eines möglichen feedback Mechanismus nachgegangen werden.

Daß in dieser Untersuchung keine definitiven Aussagen über einen Wirkungszusammenhang zwischen Prostaglandinen und Katecholaminen beim extrinsic Asthma gemacht werden können, liegt möglicherweise an folgenden methodischen Mängeln:

1. In der Patientengruppe lagen viele Ergebnisse der PGE_2 - und Prostacyclinspiegel im nicht meßbaren Bereich.
2. In der Normalpersönengruppe wurden daher PGE_2 , 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ und Thromboxan B_2 nicht untersucht.
3. Es war nicht gewährleistet, daß auch tatsächlich alle freigesetzten Thromboxane gemessen wurden, da durch die rasche Eiweißbildung die Thromboxane der Nachweismethode entgehen konnten (Lagarde et al. 1980).
4. In der Patientengruppe lagen drei Ausgangswerte der 15-keto-13,14-dihydro- $\text{PGF}_{2\alpha}$ im nicht meßbaren Bereich.
5. Im Gegensatz zur Patientengruppe wurde in der Normalpersönengruppe ein deutlich empfindlicherer Meßbereich für die Bestimmung der 15-keto-13,14-dihydro- $\text{PGF}_{2\alpha}$ benutzt.

Die antagonistische Wirkung der Katecholamine auf die Prostaglandinfreisetzung untersuchten Mathé und Levine (1973) an sensibilisierten Meerschweinchenlungen. Durch die anaphylaktische Reaktion kam es zum starken Ansteigen von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ Metaboliten. Die Behandlung mit Katecholaminen reduzierte merklich den Anteil der Prostaglandine, wobei die Hemmung durch Adrenalin stärker war als die von Noradrenalin. Außerdem wurde von beiden Katecholaminen die Sekretion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ stärker gehemmt als die von PGE_2 . Auch in der Arbeit von Liebig et al. (1974) führte Antigenprovokation sowohl zur Freisetzung von PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, SRS-A, Histamin und

16-Keto-13,14-dihydro-PGF_{2α}, als auch zum starken Bronchospasmus und zur pulmonalen Gefäßkonstriktion. Die Gabe von Isoproterenol und Adrenalin verhinderte die Mediatorfreisetzung und hemmte die spastische Wirkung an der Lunge. Beta-Rezeptorenblockade durch Propranolol kehrte diese Wirkung um. Übereinstimmend mit vorherigen Untersuchungen fanden die Autoren eine Hemmung der PGE- und PGF_{2α}-Freisetzung durch Indomethazin. Histamin und SRS-A wurden dagegen weiter ausgeschüttet.

Die Urinspiegel von Noradrenalin und Adrenalin bei Asthmatikern und Normalpersonen untersuchten Knauff et al. (1962). Die Autoren fanden bei Asthmatikern eine höhere Katecholaminausscheidung als bei Normalpersonen. Außerdem lag der Ausscheidungsspiegel von Noradrenalin bei Asthmatikern, die einen Bronchospasmus während der Urinsammelperiode hatten, deutlich höher als bei Patienten ohne Asthmaanfall. Dahingegen fanden Mathé und Knapp (1969), die Patienten mit leichtem Asthma und gesunde Probanden unter Streß- und Ruhebedingungen untersuchten, unterschiedliche, aber insgesamt niedrigere Adrenalin- und Noradrenalin-Urinausscheidung der Asthmatiker. Bei den Normalpersonen stieg die Adrenalinausscheidung unter Stress deutlich an. Eine höhere Adrenalin-Urinausscheidungsrate bei Kindern mit Asthma bronchiale im Vergleich zu Normalpersonen stellten Morris et al. (1972) fest. Eine minimale Steigerung der Adrenalinausscheidung wurde während des Asthmaanfalls gemessen, nach Insulin-induzierter Hypoglykämie dagegen kam es zu einem wesentlich stärkeren Anstieg. Bei der Ausscheidungsrate von Noradrenalin bestand kein Unterschied zwischen Normalpersonen und Asthmatikern, auch nach einem Asthmaanfall und nach Hypoglykämie kam es nur zu einer geringfügigen Steigerung der Noradrenalinausscheidung.

Bei der Messung der Plasma-Katecholamin-Konzentrationen in vorliegender Untersuchung konnte bei fünf Patienten ein deutliches Ansteigen des Adrenalinspiegels nach Allergenprovokation gefunden werden.

Außerdem bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Noradrenalin- und der Adrenalinkonzentrationen innerhalb der Patientengruppe. Bei den Normalpersonen bestand ebenfalls ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen beiden Katecholaminen. Bei den gesunden Probanden bestand kein Unterschied der Noradrenalinkonzentration vor und nach Allergenprovokation. Über das Verhalten der anderen Katecholaminkonzentrationen vor und nach Allergenprovokation ist unter Berücksichtigung der Streuung keine Aussage zu machen.

Griffiths et al. (1972) sahen einen Zusammenhang zwischen der durch Belastung ausgelösten Bronchokonstriktion und dem Plasma-Katecholamin-Spiegel. Die Autoren untersuchten die Plasma Adrenalin- und Noradrenalin Spiegel bei Asthmatikern und gesunden Probanden vor und nach Belastung. Vor der Belastung bestand kein Unterschied zwischen den Plasmaspiegeln bei beiden Gruppen. Nach Belastung stiegen die Adrenalin- und Noradrenalin Spiegel bei den Patienten deutlich an und waren höher als die der Normalpersonen. Allerdings hatten nur drei von elf Patienten einen signifikanten Abfall der FEV_1 nach Belastung und bei einigen Asthmatikern bestand auch unter Ruhebedingungen eine Bronchokonstriktion. Als möglicher Mechanismus für die Auslösung des Bronchospasmus durch körperliche Belastung wird die erhöhte Sensibilität der α -Rezeptoren in der Lunge diskutiert. Dies widerlegen Beil et al. (1977) durch ihre Untersuchung an einem gut definierten Patientenkollektiv. Bei exogen allergischen Asthmatikern wurde im anfallsfreien Zustand durch Belastung eine Bronchokonstriktion ausgelöst. Es wurden die Plasma-Katecholaminspiegel vor und nach der Belastung, sowie unter alpha-Rezeptorenblockade bestimmt. Unter Ruhebedingungen bestand kein Unterschied zwischen den Noradrenalin Spiegeln der Patienten und gesunden Probanden. Nach erfolgter Belastung wurde ein signifikant höherer Noradrenalin Spiegel gemessen, der bei Asthmatikern mit und ohne alpha-Rezeptorenblockade und bei Normalpersonen mit beta-Blockade deut-

lich höher ausfiel, als bei Normalpersonen ohne Medikamente. Die Adrenalin Spiegel zeigten keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Der stärkere Noradrenalinanstieg im Vergleich zu Adrenalin nach Belastung wurde zwar von Pflanz et al. (1975) bei Untersuchungen an gesunden Probanden auch gefunden, jedoch weisen die Ergebnisse von Beil et al. (1977) ebenfalls nach, daß eine Stimulation des Nebennierenmarks durch Dyspnoe als Streßfaktor nicht das erhebliche Ansteigen der Noradrenaline erklären kann.

Ebenfalls erhöhte Noradrenalin Spiegel während der Belastung bei Asthmatikern und bei gesunden Probanden fanden Anderson et al. (1976). Allerdings dauerte es bei den Asthmatikern nach der Belastung länger als bei den Normalpersonen bis der Plasmaspiegel die Ausgangshöhe wieder erreichte, was die These von Griffiths et al. (1972) eines verlängerten Katecholaminabbaus bei belastungsinduziertem Asthma bestätigen würde. Interessant sind bei dieser Untersuchung die erniedrigten 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α}-Spiegel während der Belastung, die bei den Asthmatikern sogar signifikant niedriger als unter Ruhebedingungen waren. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu Morris et al. (1980) und zur vorliegenden Untersuchung, wo angestiegene 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α}-Spiegel bei Bronchokonstriktion und gleichbleibende Noradrenalin Spiegel gemessen wurden. Offensichtlich verursachen unterschiedliche Mechanismen das exercise-induced und das extrinsic Asthma.

Das Vorliegen von verschiedenen autonomen Dysfunktionen bei diesen beiden Asthmatypen wird auch durch das unterschiedliche Verhalten der c-AMP-Spiegel bekräftigt. Reinhardt et al. (1980) fanden bei asthmakranken Kindern mit und ohne Bronchokonstriktion nach Belastung ansteigende c-AMP-Spiegel, die aber nach Allergenprovokation deutlich absinken. Unter einem anderen Gesichtspunkt betrachtete Ogawa (1978) das Verhalten der c-AMP, c-GMP und Noradrenalin-Spiegel bei Asthmatikern (der Asthmatyp ist nicht definiert), ohne und während eines Asthmaanfalls und bei gesunden Probanden. In

der Untersuchung konnte keine gesteigerte sympathische Nervenaktivität beim Asthma bronchiale nachgewiesen werden, die c-GMP-Spiegel waren aber bei Patienten mit und ohne Asthmaanfall höher als bei Normalpersonen. Corticosteroide konnten das Ansteigen des c-GMP-Spiegels verhindern.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Mittels inhalativen Provokationstests (spezifische Antigene) wurde im Doppelblindversuch gegen Placebo die protektive Wirkung von Clenbuterol nach oraler Applikation von $2 \times 0,04$ mg bei Patienten mit extrinsic Asthma untersucht.

Im Vergleich zur Placebogabe konnte bei oraler Applikation von Clenbuterol nach der ersten und dritten Provokation ein signifikant geringerer Anstieg des Atemwegswiderstandes gemessen werden. Ein ebenfalls signifikant geringerer Anstieg der spezifischen Resistance ergab sich unter Clenbuterol nach den Allergenprovokationen in der ersten, zweiten und dritten Stunde.

Bei kritischer Würdigung der gefundenen Lungenfunktionswerte (hohe Streuung, relativ kleine Patientenzahl) kann jedoch die orale Applikation von Clenbuterol als prophylaktische Therapie beim exogen-allergischen Asthma nicht überzeugend empfohlen werden.

Weiter wurden die Plasmakonzentrationen von PGE_2 , 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$, 15-keto-13,14-dihydro- $\text{PGF}_{2\alpha}$, Thromboxan B_2 , Noradrenalin und Adrenalin bei sieben Patienten mit extrinsic Asthma vor und nach Allergenprovokation bestimmt. Bei sechs gesunden Probanden gleichen Alters und Geschlecht wurden ebenfalls die Plasmakonzentrationen von 15-keto-13,14-dihydro- $\text{PGF}_{2\alpha}$, Noradrenalin und Adrenalin vor und nach Allergenprovokation bestimmt.

Bei den Patienten mit extrinsic Asthma ergab sich

1. ein signifikantes Ansteigen der 15-keto-13,14-dihydro- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentration nach Allergenprovokation und
2. kein signifikanter Unterschied der PGE_2 -, 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ -, Thromboxan B_2 -, Noradrenalin- und Adrenalin-Plasmaspiegel vor und nach Allergenprovokation.

Bei den Normalpersonen konnte ebenfalls kein Unterschied der 15-keto-13,14-dihydro- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -, Noradrenalin- und Adrenalin-Plasmaspiegel vor und nach Allergenprovokation fest-

gestellt werden. Doch bestand sowohl innerhalb der Patienten-
gruppe als auch bei den Normalpersonen ein signifikanter
Zusammenhang zwischen der Veränderung der Noradrenalin- und
der Adrenalinkonzentration vor und nach Allergenprovoka-
tion.

In der Normalpersonengruppe bestand ein signifikanter nega-
tiver Zusammenhang zwischen den Katecholamin- und 15-keto-
13,14-dihydro-PGF_{2α}-Veränderungen nach Allergenprovoka-
tion.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen den untersuchten
Prostaglandinen und den Katecholaminen bei Patienten mit
extrinsic Asthma festgestellt werden.

Durch die vorliegende Untersuchung konnte nicht geklärt wer-
den, welche Bedeutung den Prostaglandinen beim Asthma
bronchiale zukommt. Ein feedback Mechanismus zwischen der
Produktion von Prostaglandinen und Katecholaminen konnte
durch die Ergebnisse nicht bestätigt werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Adkinson, N.F., Newball, H.H., J.R., u.a.:
Anaphylactic release of prostaglandins from human lung in vitro.
American Review of Respiratory Disease, Vol 121, 911 - 920 (1980)
- 2) Amrein, R., Keller, R., Joos, H. und Herzog, H.:
Neue Normalwerte für die Lungenfunktionsprüfung mit der Ganzkörperplethysmographie.
Dtsch. Med. Wochenschrift, 94, 1785 - 1793 (1969)
- 3) Anderson, G. and Wilkins, E.: A trial of Clenbuterol in bronchial asthma.
Thorax, 32, 717 - 719 (1978)
- 4) Anderson, S., Pojer, R., Smith, J. and Temple, D.:
Exercise-related changes in plasma levels of 15-keto-13,14-dihydro-prostaglandin $F_{2\alpha}$ and noradrenaline in asthmatic and normal subjects.
Scand. J. resp. D. 57, 41 - 48 (1976)
- 5) Austen, F.K. and Orange, R.P.: Bronchial asthma: The possible role of the chemical mediators of subacute chronic disease.
American Review of Respiratory Disease, Vol 112, 423 - 436 (1975)
- 6) Barnett, D., Chesrown, S., Zbinden, A., Nisam, M., u.a.:
Cyclic AMP and cyclic GMP in canine peripheral lung: regulation in vivo.
American Review of Respiratory Disease, Vol 118, 723 - 733 (1978)
- 7) Baronti, A., Grieco, A. and Vibelli, C.: Study of a new oral beta-adrenergic drug, clenbuterol, in patients with chronic bronchitis.
Eur. J. Clin. Pharmacol., 13/3, 171 - 177 (1978)
- 8) Baronti, A., Grieco, A. and Vibelli, C.: Oral NAB 365 (clenbuterol) and terbutaline in chronic obstructive lung disease: A double-blind, two-week study.
Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm., 18/1 21 - 25 (1980)
- 9) Baur, X., Dorsch, W. und Thiel, A.: Zur protektiven Wirkung von beta-2-Sympathikomimetika bei allergischem Asthma bronchiale.
Allergologie, 1/4, 235 - 239 (1978)
- 10) Beil, M., Brecht, H. and Rasche, B.: Plasma catecholamines in exercise induced bronchoconstriction.
Klin. Wochenschrift 55, 577 - 581 (1977)

- 11) Berger, D. und Nolte, D.: Fehlermöglichkeiten bei der body-plethysmographischen Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens.
Pneumonologie 150, 305 - 309 (1974)
- 12) Berry, E., Edmonds, J. and Wyllie, J.: Release of prostaglandin E₂ and unidentified factors from ventilated lungs.
Brit. J. Surg. Vol 58, No. 3, 189 - 192 (1971)
- 13) Berti, F., Folco, G.C. and Omini, C.: An outline of the pharmacological control of the formation and release of thromboxane A₂ (TXA₂) and 12-HETE in the lungs.
Prostaglandins and Cardiovascular Disease, Raven Press N.Y., 109 - 123 (1981)
- 14) Beumer, H.M.: Pharmakodynamische Provokationsproben und ihr Aussagewert.
Therapiewoche, 26, 3714 - 3717 (1976)
- 15) Bianco, S., Robuschi, M., Ceserani, R., u.a.: Prevention of aspecifically induced bronchoconstriction by PGI₂ and 20-methyl-PGI₂ in asthmatic patients.
Pharmacological Research Communications, Vol 10, No. 7, 657 - 674 (1978)
- 16) Borkenstein, J.: Untersuchungen zur Verwendbarkeit von Clenbuterol als Dosieraerosol zur Therapie der obstruktiven Ventilationsstörung.
Therapiewoche, 28/52, 9967 - 9971 (1978)
- 17) Brusasco, V., Vibelli, C., Chierichetti, S. and Ramoino, R.: Dose-response study of a new oral bronchodilator, NAB 365 (clenbuterol).
Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm., 16/12, 589 - 593 (1978)
- 18) Clauß, G. und Ebner, H.: Grundlagen der Statistik.
Verlag Harri Deutsch, Zürich und Ffm, 116 - 128, 246 - 249 (1975)
- 19) Cohn, M., Baier, H. and Wanner, A.: Failure of hypoxic pulmonary vasoconstriction in the canine asthma model.
J. Clin. Invest., Vol 61, No. 6, 1463 - 1470 (1978)
- 20) Curti, P.C.: Untersuchungen zur klin. Pharmakologie eines neuen spezifisch-adrenergischen β_2 -Bronchodilators.
Int. J. Clin. Pharmacol. 9, 305 - 313 (1974)

- 21) Curti, P.C. and Vibelli, C.: The acute bronchodilator effect of intravenously injected clenbuterol.
Curr. Ther. Res., Clin. Exp., 25/4, 465 - 472 (1979)
- 22) Cuthbert, M.F.: The effect on airway resistance of prostaglandine E by aerosol to healthy and asthmatic volunteers.
Brit. med. J., 4, 723 (1969)
- 23) DaPrada, M. and Zürcher, G.: Simultaneous radioenzymatic determination of plasma and tissue adrenaline, noradrenaline and dopamine within the femtomole range.
Life Sciences, Vol 19, 1161 - 1174 (1976)
- 24) Dawson, W., Boot, J., Cockerill, A., Mallen, D. and Osborne, D.: Release of novel prostaglandins and thromboxanes after immunological challenge of guinea pig lung.
Nature, Vol 262, 699 - 702 (1976)
- 25) Debelic, M.: Bronchiale Provokationstestung, Konsequenzen für die Praxis.
Allergologie, 2/1, 43 - 48 (1979)
- 26) Del Bono, N., D'aula, S. and Vibelli, C.: Dose-response of patients with reversible bronchospasm to oral clenbuterol: four doses compared.
Current Therapeutic Res., Vol 22, No. 3, 376 - 384 (1977)
- 27) Dorow, P.: Die bronchodilatatorische Wirkung von Fenoterol HBr im Vergleich zu einem neuen β_2 -Bronchodilatator (NAB 365, Clenbuterol HCl).
Arzneim.-Forsch., 27/10, 2020 - 2022 (1977)
- 28) Dorow, P.: Langzeituntersuchung mit einem Beta-2-Mimetikum (spiropent).
Ther. GW., 117/6, 919 - 925 (1978)
- 29) Dorow, P.: Mono- und Kombinationstherapie bei chronisch obstruktiver Bronchitis.
Z. Allgemeinmed., 55/4, 259 - 262 (1979)
- 30) Dray, F., Charbonnel, B. and Maclof, J.: Radioimmunoassay of prostaglandins F_2 , E_1 and E_2 in human plasma.
Europ. J. clin. Invest., 5, 311 - 318 (1975)
- 31) Eder, A., Schmid, P., Pils, P. und Schlick, W.: Broncholytische Wirkung von Clenbuterol-Dosieraerosol (NAB 365).
Therapiewoche, 29/15, 2609 - 2614 (1979)

- 32) Engelhardt, G.: Struktur-Wirkungsbeziehungen in einer Reihe von neuen Amino-Halogen-substituierten Phenyl-aminoäthanol.
Arzneim.-Forsch., 22, No. 5, 869 - 876 (1972)
- 33) Engelhardt, G.: Pharmakologisches Wirkungsprofil von NAB 365 (Clenbuterol), einem neuen Broncholytikum mit einer selektiven Wirkung auf die adrenergen β_2 -Rezeptoren.
Arzneimittel-Forschung, 26, No. 7a, 1404 - 1419 (1976)
- 34) Engineer, D., Morris, H., Piper, P. and Sirois, P.: The release of prostaglandins and thromboxanes from guinea-pig lung by slow reacting substance of anaphylaxis and its inhibition.
Br. J. Pharmac., 64, 211 - 218 (1978)
- 35) Fitzpatrick, T., Alter, J., Corey, E., u.a.: Cardiovascular responses to PGI_2 (prostacyclin) in the dog.
Circulation Research, Vol 42, No. 2, 192 - 194 (1978)
- 36) Fuchs, E.: Wertigkeit inhalativer Provokationsproben mit Allergenen in der Asthmadagnostik.
Therapiewoche, 26, 3718 - 3724 (1976)
- 37) Fuchs, E. und Thiel, Cl.: Zur Durchführung von inhalativen Provokationsproben mit Allergenen.
Allergologie, Jahrgang 2, 38 - 42 (1979)
- 38) Geumei, A., Miller, W.F., Sheybani, R., u.a.: Bronchodilator effect of 4-amino-3, 5-dichlor-alpha-((tert-butyl-amino)-methyl)-bensylalcohol-hydrochloride (NAB 365): A new sympathomimetic beta-receptor-stimulating agent in patients with bronchial asthma.
Fed. Proc., 38/31 (no. 1550) (1979)
- 39) Ginzel, K., Morrison, M., Baker, D., u.a.: Stimulation of afferent vagal endings in the intrapulmonary airways by prostaglandin.
Prostaglandins, Vol 15, No. 1, 131 - 138 (1978)
- 40) Goldman, H.I. and Becklake, M.R.: Respiratory functions tests.
Am. Rev. of Tuberculosis and Pulmonary Diseases, Vol 79, 457 - 467 (1959)
- 41) Gonsior, E., Meier-Sydow, J. und Thiel, C.: Die Weiterentwicklung der inhalativen Provokationsprobe durch Benutzung der Ganzkörperplethysmographie.
Arzneimittelallergie, Immunitätsforschung, Supple. 1, 221 - 227 (1974)

- 42) Gonsior, E., Krüger, M. und Meier-Sydow, J.: Die Durchführung inhalativer Antigen-Provokationsproben mit Hilfe der Ganzkörperplethysmographie.
Acta Allergologica, 31, 283 - 296 (1976)
- 43) Gréen, K., Hedqvist, P. and Svanborg, N.: Increased plasma levels of 15-keto-13,14-dihydro-prostaglandin $F_{2\alpha}$ after allergen-provoked asthma in man.
The Lancet, December 14, 1419 - 1421 (1974)
- 44) Griffiths, J., Leung, F., Grzybowski, S. and Chan-Yeung, M.: Sequential estimation of plasma catecholamines in exercise-induced asthma.
Clinical Investigations, Chest, Vol 62, No. 5, 527 - 533 (1972)
- 45) Günthner, W.: Klinische Untersuchungen über die broncholytische Wirkung von NAB 365.
Wien. med. Wschr., 125, Suppl. 23, 3 - 7 (1975)
- 46) Haseloff, O.W. und Hoffmann, H.-J.: Kleines Lehrbuch der Statistik.
Walter de Gruyter & Co., Berlin 51 - 65 (1970)
- 47) Hedqvist, P., Holmgren, A. and Mathé, A.A.: Effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on airway resistance in man.
Acta Physiologica Scandinavica 82, 17 A (1971)
- 48) Herxheimer, H. and Roetscher, I.: Effects of prostaglandin E_1 on lung function in bronchial asthma.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 3, 123 (1971)
- 49) Huckauf, H. and Hüttemann, U.: Significance of loop formation in pressure/flow diagrams of chronic obstructive lung diseases.
Respiration, 29, 497 - 506 (1972)
- 50) Hüttemann, U. und Huckauf, H.: Analyse elliptischer Druck/Fluß- und Druck/Volumen-Diagramme der Atemwege: Die kompressiv wirksame obstruktive Ventilations-Störung.
Klin. Wschr., 49, 205 - 213 (1971)
- 51) Hufnagel, E.: Ergebnisse mit einem neuen Broncholytikum.
Ärztliche Praxis, 28, 1350 - 1352 (1974)
- 52) Hyman, A., Kadowitz, P., Lands, W., u.a.: Coronary vasodilator activity of 13,14-dihydro-prostacyclin methyl ester: comparison with prostacyclin and other prostanoids.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol 75, No. 7, 3522 - 3526 (1978)

- 53) Iravani, J. and Melville, G.N.: Mucociliary function of the respiratory tract as influenced by drugs. *Respiration*, 31, 350 - 357 (1974)a
- 54) Iravani, J. und Melville, G.N.: Wirkung von Bromhexin-Metabolit VIII und einem neuen adrenergen Stoff auf die mukoziliäre Funktion des Respirationstraktes. *Arzneimittel-Forschung*, 24, No. 6, 849 - 855 (1974)b
- 55) Iravani, J., Melville, G.N. and Richter, H.G.: Mucus production influenced by drugs: An electron microscopic study. *Pneumologie Suppl.*, 267 - 273 (1976)
- 56) Jilg, S.: Klinische Erfahrungen bei der Langzeitprüfung von Clenbuterol. *ZFA*, 52, 5, 276 - 280 (1976)
- 57) Jose, R., Niederhauser, U., Piper, P., u.a.: Inactivation of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in the human pulmonary circulation. *Proceedings of the B.P.S. J. clin. Pharm.* 342 - 343 (1976)
- 58) Kaik, G.: Bodyplethysmographische Untersuchungen mit dem neuen Bronchospasmolytikum NAB 365. *Münch. med. Wschr.*, 117, No. 22, 959 - 960 (1975)
- 59) Kaik, G., Bonelli, J., Hitztenberger, G., u.a.: Zur klinisch-pharmakologischen Prüfung von Bronchospasmolytika. Untersuchungen mit Clenbuterol und Terbutalin. *Therapiewoche*, 29/19, 3329 - 3353 (1979)
- 60) Kawakami, Y., Uchiyama, K., Irie, T. and Murao, M.: Evaluation of aerosols of prostaglandins E_1 and E_2 , as bronchodilators. *Europ. J. clin. Pharmacol.* 6, 127 - 132 (1973)
- 61) Kessler, H.: Erfahrungen mit Clenbuterol-Tabletten bei der Langzeitprüfung. *Fortschritte der Medizin*, 93, 33, 1686 - 1690 (1975)
- 62) Knauff, H., Fruhmann, G. und Verbeck, G.: Die Ausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin bei Asthma bronchiale und bei Lungenemphysem. *Klin. Wochenschrift*, Jg. 40, 411 - 415 (1962)
- 63) Kreuter, G.: Orale Behandlung chron. obstruktiver Atemwegserkrankungen. Untersuchung zu Wirkungsunterschieden zwischen Tabletten und Zerbeißkapseln von Clenbuterol. *Therapie der Gegenwart*, 113, 7, 1166 - 1191 (1974)

- 64) Lacarde, M., Velardo, E., Blanc, M. and Dechavanne, M.: Fatty acids bound of serumalbumin decrease the half-life of thromboxane A_2 .
Prostaglandins, Vol 20, No. 2, 275 - 283 (1980)
- 65) Laumen, F.: Untersuchungen zur Dauerbehandlung und Kumulation mit Clenbuterol.
Med. Monatsschrift, 29, 10, 455 - 459 (1975)
- 66) Lenz, H.J., Kaukel, E. und von Wichert, P.: Plasma-c-AMP-Spiegel unter Clenbuterol Kumulation oder Wirkungsverlust?
Atemwegs- Lungenkrankh., 6/4, 264 - 267 (1980)
- 67) Liebig, R., Bernauer, W. and Peskar, B.A.: Release of prostaglandins, a prostaglandin metabolite, slow-reacting substance and histamine from anaphylactic lungs, and its modification by catecholamines.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 284, 279 - 293 (1974)
- 68) Lo, F. and Karim, S.: Mechanism of relaxant action of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on the guinea-pig isolated trachea.
Prostaglandins, Vol 4, No. 14, 715 - 720 (1977)
- 69) Lode, O., Wittkopf, E. and Losert, W.: Hypotensive effect of PGI_2 without influence on other smooth muscle organs in anaesthetized rabbits.
IRCS Medical Science, 6, 85 (1978)
- 70) Mathé, A.: Decreased circulating epinephrine, possibly secondary to decreased hypothalamic-adrenal medullary discharge; A supplementary hypothesis of bronchial asthma pathogenesis.
Journal of Psychosomatic Research, Vol 15, 349 - 359 (1971)
- 71) Mathé, A. and Knapp, P.: Decreased plasma free fatty acids and plasma epinephrine in bronchial asthma.
The new England Journal of Medicine, July, 234 - 238 (1969)
- 72) Mathé, A. and Levine, L.: Release of prostaglandins and metabolites from guinea-pig lung: inhibition by catecholamines.
Prostaglandins, Vol 4, No. 6, 877 - 890 (1973)
- 73) Mathé, A.A., Strandberg, K. and Åström, A.: Blockade by polyphlorethin phosphate of the prostaglandine $F_{2\alpha}$ action on isolated human bronchi.
Nature, 230, 215 - 216 (1971)

- 74) Mathé, A., Hedqvist, P., Holmgren, A. and Svanborg, N.: Bronchial hyperreactivity to prostaglandin $F_{2\alpha}$ and histamine in patients with asthma. British Medical Journal 1, 193 - 196 (1973)
- 75) Mathé, A.A., Hedqvist, P., Strandberg, K. and Leslie, C.A.: Aspects of prostaglandin function in the lung. New Engl. J. Med. 296, 850 - 855, 910 - 914 (1977)
- 76) Matthys, H.: Ganzkörperplethysmographie. Pneumologie, 146, 216 - 231 (1971)
- 77) Matthys, H.: Welche Lungenfunktionsparameter sind für die inhalativen allergogenen Provokationstests am besten geeignet? Therapiewoche 26, 3735 - 3736 (1976)
- 78) McQueen, D.S.: The effects of some prostaglandins on respiration in anaesthetized cats. Br. J. Pharmac., 50, 559 - 568 (1974)
- 79) Merker, H.-J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Trachealepithels von Meerschweinchen nach Gaben von NAB 365 (Clenbuterol). Arzneimittel-Forschung, 26, 7a, 1430 - 1434 (1976)
- 80) Moncada, S. and Vane, J.: Prostacyclin, platelet aggregation, and thrombosis. Platelets: A Multidisciplinary Approach. Eds. de Gaetano, G. and Garattini, S., Raven Press, New York, 239 - 258 (1978)
- 81) Morley, J., Bray, M.A., Beets, J.L. and Paul, W.: Regulation of allergic responses by prostaglandins: a review. J. Royal Society of Medicine, Vol 73, 443 - 447 (1980)
- 82) Morris, H., DeRoche, G. and Earle, M.: Urinary excretion of epinephrine and norepinephrine in asthmatic children. J. Allergy clin. Immunol. Vol 50, No. 3, 138 - 145 (1972)
- 83) Morris, H.G., Sherman, N.A., Shepperdson, F.T., u.a.: Radioimmunoassay of thromboxane B_2 in plasma of normal and asthmatic subjects. Advances in prostaglandin and Thromboxane Research, Vol 8, Raven Press N.Y. 1759 - 1764 (1980)
- 84) Nemoto, T., Aoki, H., Ike, A., u.a.: Serum prostaglandin levels in asthmatic patients. J. Allergy clin. Immunol. 57, No. 2, 89 - 94 (1976)

- 85) Nolte, D.: Moderne Lungenfunktionsdiagnostik bei obstruktiven Atemwegserkrankungen: die Ganzkörperplethysmographie.
Med. Welt, 46, 2746 - 2751 (1967)
- 86) Nolte, D., Reif, E. und Ulmer, W.T.: Die Ganzkörperplethysmographie.
Respiration, 25, 14 - 34 (1968)
- 87) Nolte, D.: Zur Altersabhängigkeit des bronchialen Strömungswiderstandes und des intrathorakalen Gasvolumens.
Beitr. Klin. Tuberk., 139, 80 - 89 (1969)
- 88) Nolte, D.: Die obstruktive Ventilationsstörung.
Klin. Wschr., 50, 349 - 359 (1972)
- 89) Nolte, D.: Bronchospasmolytika bei obstruktiven Atemwegserkrankheiten.
Therapiewoche, 29/28, 4584 - 4590 (1979)
- 90) Ogawa, K.: Levels of Plasma norepinephrine and cyclic nucleotides in bronchial asthmatic patients.
Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 16, (6)
397 - 403 (1978)
- 91) Okazaki, T., Vervloet, D., Attallah, A., u.a.: Prostaglandin synthesis and allergic reactions.
J. Allergy clin. Immunol. Vol 53, No. 2, 75 (1974)
- 92) Okazaki, T., Johnson, T.F., Reisman, R., u.a.: Plasma prostaglandin concentrations in allergic bronchial asthma.
Int. Archs Allergy appl. Immun. 57, 279 - 281 (1978)
- 93) Pasotti, C., Capra, A. and Vibelli, C.: NAB 365 (clenbuterol) and salbutamol in asthmatics: a double-blind clinical trial.
Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm., 17/4, 176 - 180 (1979)
- 94) Peskar, B.A. and Holland, A.: Antisera against 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin E₂.
FEBS Letters Vol 43, No. 1, 45 - 48 (1974)
- 95) Peskar, B.A., Steffens, CH. and Peskar, B.M.: Radioimmunoassay of 6-keto-prostaglandin F_{1α} in biological material.
In: Radioimmunoassay of drugs and hormones in cardiovascular medicine.
Eds. A. Albertine, M. Da Prada, B.A. Peskar,
Elsevier/North-Holland
Biomedical Press, 239 - 250 (1979)

- 96) Planz, G., Wiethold, G., Appel, E., u.a.: Correlation between increased dopamine- β -hydroxylase activity and catecholamine concentration in plasma: Determination of acute changes in sympathetic activity in man.
Europ. J. clin. Pharmacol. 8, 181 - 188 (1975)
- 97) Reinberg, A., Ghata, J. and Sidi, E.: Nocturnal asthma attacks: their relationship to the circadian adrenal cycle.
J. Allergy, Vol 34, No. 4, 323 - 330 (1963)
- 98) Reinhardt, D., Nagel, M., Steinmann, E.A. and Wegner, F.: Catecholamines and cyclic AMP in allergic and exercise induced asthma of childhood.
Eur. J. Pediatr. 134, 45 - 50 (1980)
- 99) Renovanz, H.-D. (Hrsg.): Klinische Arzneimittelprüfung am Respirationstrakt.
Urban und Schwarzenberg, Mchn.-Wien-Baltimore, 1. Aufl., 86 - 102 (1978)
- 100) Rosenthale, M., Dervinis, A. and Kassarich, J.: Bronchodilator activity of the prostaglandins E_1 und E_2 .
J. of Pharmacol. and Experiment. Therapeutics, Vol 178, No. 3, 541 - 548 (1971)
- 101) Salorinne, Y., Stenius, B., Tukiainen, P. and Poppius, H.: Double-blind cross-over comparison of clenbuterol and salbutamol tablets in asthmatic out-patients.
Europ. J. clin. Pharmacol., 8, 189 - 195 (1975)
- 102) Samuelssen, B.: Prostaglandin endoperoxides and thromboxanes: Role in platelets and in vascular and respiratory smooth muscle.
Acta biol. med. germ. 35, 1055 - 1063 (1976)
- 103) Schachter, E., Kreisman, H. and Bouhugs, A.: Prostaglandin-synthesis inhibition and exercise bronchospasm.
Annals of Internal Medicine, Vol 89, No. 2, 287 - 288 (1978)
- 104) Smith, A.P. and Dunlop, L.: Prostaglandins and asthma.
The Lancet, 39, (1975)
- 105) Smith, A., Cuthbert, M. and Dunlop, L.: Effects of inhaled prostaglandins E_1 , E_2 and $F_{2\alpha}$ on the airway resistance of healthy and asthmatic man.
Clin. Science and Molec. Medicine 48, 421 - 430 (1975)

- 106) Soular, A., Carruthars, M. and Pickering, C.: Nocturnal asthma and urinary adrenaline and noradrenaline excretion.
Thorax 32, 677 - 683 (1977)
- 107) Stadeler, H.J., Ferlinz, R., Völker, D., Bihr, G.: Zur Problematik der BTPS-Bedingungen bei der Messung der Atemwegswiderstände.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 77, 1102 - 1105 (1971)
- 108) Strietzel, G.: Vergleichsprüfung verschiedener Anwendungsformen von Clenbuterol, einer neuen bronchial-erweiternden Substanz.
Prax. Pneumol., 29, 583 - 586 (1975)
- 109) Svensson, J., Strandberg, K., Tuvemo, T. and Hamberg, M.: Thromboxane A₂: effects on airway and vascular smooth muscle.
Prostaglandins, Vol 14, No. 3, 425 - 436 (1977)
- 110) Szczeklik, A., Niżankowska, E. and Niżankowski, R.: Bronchial reactivity to prostaglandins F₂, E₂ and histamine in different types of asthma.
Respiration 34, 323 - 331 (1977)
- 111) Szczeklik, A., Gryglewski, R., Niżankowska, E., u.a.: Pulmonary and anti-platelet effects of intravenous and inhaled prostacyclin in man.
Prostaglandins, Vol 16, No. 5, 651 - 660 (1978)
- 112) Taeger, D.: Prüfung des Broncholytikum NAB 365 im Doppelblindversuch.
Med. Klinik, 70, 24, 1052 - 1054 (1975)
- 113) Tschan, M., Perruchoud, A. and Herzog, H.: Dose response relationship of clenbuterol (NAB 365) as a solution for inhalation.
Eur. J. clin. Pharmacol., 15/3, 159 - 162 (1979)
- 114) Uhl, O.: Artetakte bei der Gangkörper-Elektrosmographie.
Zeitschrift für Tuberkulose, 129, 1 - 8 (1968)
- 115) Uhl, O.: Akkumulative Dosiswirkungsstudie zum Einfluß von NAB 365 und Fenoterol auf Lungenfunktionswerte, Blutdruck, Pulsfrequenz und Allgemeinverträglichkeit.
Arzneimittel-Forschung, 24, No. 6, 855 - 858 (1974)
- 116) Ulmer, W.T., Reichel, G. und Nolte, D.: Die Lungenfunktion.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, 11 ff (1976)

- 117) Vastag, E., Islam, M.S. und Ulmer, W.T.: Der Zusammenhang zwischen aktuellen Lungenvolumen und dem Strömungswiderstand in den Atemwegen bei gesunden Versuchspersonen und bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen.
Pneumologie, 147, 29 - 40 (1972)
- 118) Weber, J.M. und Wyličil, P.: Artefakte bei der Ganzkörperplethysmographie.
Klin. Wschr., 46, 708 - 712 (1968)
- 119) Weksler, B., Ley, Ch. and Jaffe, E.: Stimulation of endothelial cell prostacyclin production by thrombin, trypsin and the ionophore A 23187.
J. Clin. Invest. 62, 923 - 930 (1973)
- 120) Wettengel, E.: Praktische Durchführung der inhalativen Allergenprovokation.
Therapiewoche 26, 3726 - 3732 (1976)
- 121) Winterberg, H.: Längerfristige und inhalative Therapie mit Clenbuterol unter besonderer Berücksichtigung der Wirkungsdauer.
Med. Monatsschrift, 29, 10, 452 - 455 (1975)
- 122) Wohlrabe, H.: Vergleichsstudie an zwei Patientenkollektiven unter mehrwöchiger Behandlung mit Clenbuterol.
Therapiewoche, 27/21, 4233 - 4238 (1977)
- 123) Weitowitz, H.-J., Buchheim, F.W. und Weitowitz, R.: Zur Theorie und Praxis der Ganzkörperplethysmographie in der Lungenfunktionsanalyse.
Praxis der Pneumologie, 21, 449 - 471 (1967)
- 124) Yen, S., Mathé, A. and Dugan, J.: Release of prostaglandins from healthy and sensitized guinea-pig.
Prostaglandins, Vol 11, No. 2, 227 - 239 (1976)
- 125) Zimmer, A.: Einmalapplikation, Mehrfachapplikation und Metabolitenmuster von Clenbuterol beim Menschen.
Arzneimittel-Forschung, 26, No. 7 a, 1446 - 1450 (1976)

7. ANHANG

7.1. Atemphysiologischer Teil

Ausgangswerte	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
Alter in Jahren	26	6	20	42
Größe in cm	172	9	153	189
Gewicht (kg)	66	13	48	87
VC (l)	4,63	1,07	3,11	6,95
VC (%)	101	12	77	120
ITGV (l)	3,43	0,63	2,72	5,22
ITGV (%)	119	19	97	154
RV/TLC·100 (%)	29	7	18	43
FEV ₁ (l)	3,39	0,72	2,38	5,13
FEV ₁ /VC·100 (%)	74	7	61	90
R _t (cmH ₂ O/l/sec)	2,29	0,93	1,04	4,59
R _t · ITGV (cmH ₂ O·sec)	7,95	4,43	3,41	23,96
Herzfrequenz(Schläge/min)	80	12	60	100
Blutdruck systolisch(mmHG)	122	12	100	140
Blutdruck diastolisch(mmHG)	81	7	70	100

Anhang, Tab. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Patientendaten, Lungenfunktions- und Kreislaufparameter von 19 Patienten (Ausgangswerte)

7.2. Biochemischer Teil

Tab. 2: Lungenfunktions- und Kreislaufparameter von 7 Patienten mit extrinsisch Asthma vor und nach Allergenprovokation

Pat. Nr.	I		II		III		IV		V		VI		VII	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation
VC (l)	3,75	1,51	3,11	1,72	3,82	2,50	5,41	3,29	3,53	1,98	4,85	3,79	5,40	2,37
VC (%)	102	41	77	43	102	66	97	59	94	53	100	78	115	51
ITCV (l)	3,34	3,07	3,45	4,38	2,93	4,06	5,22	5,07	3,48	4,33	3,03	4,22	3,33	4,96
ITCV (%)	137	126	117	149	111	153	154	149	144	180	102	142	100	149
RV/TLC · 100 (%)	37	64	43	70	33	57	39	54	38	65	27	44	23	63
FEV ₁ (l)	3,36	1,22	2,56	1,02	2,65	1,37	3,29	1,25	2,65	1,79	3,60	2,38	4,06	1,20
FEV ₁ /VC · 100 (%)	90	81	82	59	69	55	61	38	75	90	74	63	75	51
R ₁ (cmH ₂ O/l/sec)	1,95	13,24	3,49	26,54	3,80	10,79	4,50	13,24	2,13	5,21	3,02	10,14	1,61	11,19
R _L · ITCV (cmH ₂ O/sec)	6,5	40,64	12,04	116,25	11,13	43,70	21,96	67,13	7,41	22,56	9,15	42,79	5,36	55,50
Herzfrequenz (Schläge/min)	84	88	76	88	92	104	84	124	80	84	88	100	68	104
Blutdruck, systolisch (mmHg)	120	80	110	110	150	115	115	120	110	90	125	115	110	110
Blutdruck, diastolisch (mmHg)	75	50	75	75	100	75	80	80	90	65	90	90	85	75

Tab. 3: Lungenfunktions- und Kreislaufparameter von 6 Normalpersonen vor und nach Allergenprovokation

Normalpersonen	I		II		III		IV		V		VI	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation	Provokation
VC (l)	3,65	3,51	4,40	4,34	3,68	3,69	5,06	4,86	4,00	4,05	7,06	6,90
VC (%)	105	101	124	122	102	102	95	91	97	98	125	122
ITGV (l)	3,14	3,18	4,19	3,89	3,30	3,33	3,33	3,14	3,74	3,20	4,53	4,67
ITGV (%)	138	139	162	150	131	133	102	96	137	117	127	130
RV/HZ · 100 (%)	34	37	35	38	34	37	22	19	36	25	20	30
FEV ₁ (l)	3,20	3,16	3,55	3,40	2,78	2,77	4,40	4,43	3,18	3,20	5,02	5,15
FEV ₁ /VC · 100 (%)	88	90	81	78	76	75	87	91	80	79	71	75
R _L (cmH ₂ O/l/sec)	1,04	1,01	1,15	1,25	1,21	1,04	1,86	1,22	2,22	1,56	2,12	1,72
R _L · ITGV (cmH ₂ O/sec)	3,27	3,21	4,82	4,86	3,99	3,46	6,19	3,83	8,30	4,99	9,60	8,03
Herzfrequenz (Schläge/min)	72	72	80	76	64	68	68	68	88	84	76	76
Blutdruck, systolisch (mmHg)	90	95	120	120	105	105	130	120	120	125	145	135
Blutdruck, diastolisch (mmHg)	60	65	80	80	70	70	85	80	80	90	95	90

Die vorliegende Arbeit wurde im Lungenfunktionslabor der Medizinischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Lode für die Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Arbeit.

Herrn Dr. J. Lichey danke ich sehr herzlich für seine engagierte Hilfe bei der Durchführung des biochemischen Teils dieser Arbeit.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. H. Michel für die Zuweisung der Probanden.

Die Prostaglandinbestimmung wurde durch Frau Doz. Dr. B.M. Peskar in Freiburg und die Katecholaminbestimmung durch Frau Dojé in Berlin ermöglicht.

Herrn L. Misselwitz sei für die Einführung in die Technik der Lungenfunktionsuntersuchung gedankt.

LEBENS LAUF

20. Febr. 1949 in Randersacker geboren
Eltern: Adolf Schmachtenberger,
Rosa Schmachtenberger,
geb. Grebner

1955 - 1961 Volksschule in Randersacker

1961 - 1964 Gymnasium der Ursulinen in Würzburg

1964 - 1965 Kaufmännische Fachschule in Würzburg

1965 - 1968 Ausbildung zum Bankkaufmann bei der
Volksbank Würzburg
Abschluß: Kaufmannsgehilfenbrief

1968 - 1970 Bankkaufmann bei der Volksbank Würzburg,
gleichzeitig Berufsaufbauschule in
Würzburg

Juli 1971 Fachschulreife

1972 - 1974 Fachhochschule für Wirtschaft in Berlin

Febr. 1974 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

1974 - 1981 Medizinstudium an der FU Berlin

Nov. 1978 Beginn der vorliegenden Dissertation
unter der Leitung von Prof. Dr. H. Lode

Juli 1981 Approbation als Arzt

seit Jan. 1982 Assistenzärztin in der Zentralen
Anästhesieabteilung des
Rittberg-Krankenhauses in Berlin

